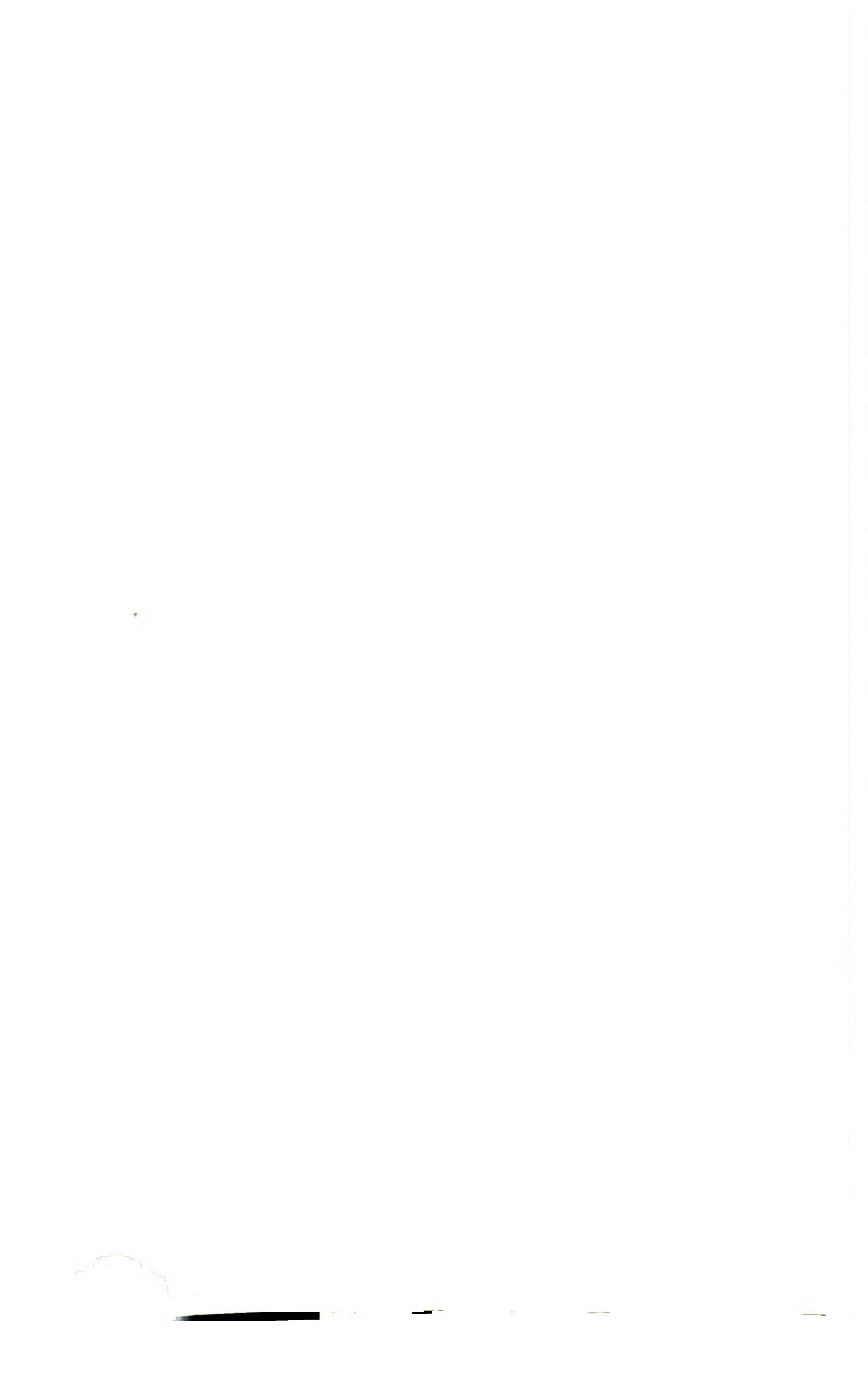








ARCHIVES

DE

PHARMACODYNAMIE

PUBLIÉES PAR

E. GLEY & **J. F. HEYMANS**

PARIS. GAND.

VOLUME II

avec 54 Figures intercalées dans le texte et 9 Planches.



GAND

H. ENGELCKE, ÉDITEUR,

20, RUE DES FOULONS.

PARIS

O. DOIN, LIBRAIRE,

8, PLACE DE L'ODÉON

1896.

Crocker

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME II.

PAGES

J. DE VOS : Contribution à l'étude de l'action physiologique des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine . . . 5

A. VEREECKE : Sur une infiltration spéciale des éléments parenchymateux du foie dans diverses conditions expérimentales (avec 3 planches) 47

E. LAHOUSSE : Influence du sulfate de strychnine sur le rythme du cœur 95

A. JACQUET : Contribution à l'étude de l'alcool sur la respiration. 107

H. MERTENS : Lésions anatomiques du foie du lapin au cours de l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool (avec trois planches) 127

A. BODDAERT : Contribution à l'étude de l'action des hypophosphites sur la nutrition 195

P. LANGLOIS et G. MAURANGE : Contribution à l'étude des anesthésies mixtes (avec 2 figures) 209

A. CHASSEVANT : Action antiseptique et physiologique du benzène (avec 6 figures) 235

F. COOLEN : Étude de l'action des médicaments réputés antidiabétiques sur la glycosurie phlorhizique. . . . 255

J. F. HEYMANS : Recherches expérimentales sur l'inanition chez le lapin (avec 3 graphiques) 315

E. VAN ERMENGEM : Recherches sur des empoisonnements produits à Ellezelles (Hainaut) par du jambon et sur la cause du botulisme de l'ichthyosisme, etc. en général . . . 355

FR. HENRIJEAN et GABR CORIN : Recherches expérimentales sur l'action physiologique et thérapeutique des iodures (avec 44 fig). 359

P. C. PLUGGE : Sur l'action toxique du Rabelaisia philippinensis et du poison de flèche des negritos du Luzon (avec 2 fig.). 537



6. Contribution à l'étude de l'action physiologique des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine.

PAR

le Dr J. DE VOS

On peut dire qu'en gynécologie, le traitement chirurgical a supplanté, depuis nombre d'années, le traitement médicamenteux proprement dit qui jadis règnait en maître absolu.

Cette réaction tient à diverses causes : d'une part, à l'engouement qui s'est emparé des praticiens devant les résultats éclatants de la chirurgie contemporaine ; d'autre part, au désir d'épargner aux malades l'épreuve d'un traitement médicamenteux, incertain souvent quant à sa durée et à ses suites.

SCHATZ (1) de Rostock, gynécologue de valeur, s'éleva avec énergie, lors du congrès des chirurgiens allemands tenu à Fribourg en 1883, contre les abus opératoires en gynécologie, et à lui revient l'honneur d'avoir, le premier en Europe, attiré l'attention sur l'extrait d'hydrastis canadensis.

C'est un des rares médicaments qui, à la suite de l'ergot de seigle, jouit encore de quelque renom dans la pratique de certaines affections de l'utérus et de ses annexes, et que déjà GORDON (2) de Hannibal (Missouri) vanta en 1877, après un emploi judicieux de 10 années, comme spécifique contre les hémorrhagies utérines.

---

(1) SCHATZ : *Ueber die Anwendung von Hydrastis can. in der Gynäkologie;* Centralbl. f. Gynäk., October, 1883, Nr 3.

(2) GORDON : Chicago medical Journal and Examiner, Aug. 1877, p. 142.

L'hydrastis canadensis (Linné) ou warneria canadensis (Miller), encore désigné par les américains sous le synonyme de golden seal, jellow puccoon, indian dye ... etc., appartient à la famille des renonculacées, groupe des péoniées, genre hydrastis, dont deux espèces : H. jexoensis, originaire du Japon, et l'H. canadensis se rencontrant en abondance dans les forêts des régions septentrionales et occidentales (Canada, Caroline, Tenessée) de l'Amérique du Nord.

La plante n'a pas plus de 0,30 m. de hauteur, tige velue, portant deux feuilles et de nombreuses graines. Le rhizome, tordu en divers sens, a une longueur de 0,04 m. sur une épaisseur moyenne de 0,006 m.; de sa partie inférieure naissent de nombreuses radicelles de 0,07 m. à 0,10 m. de long sur environ 0,001 m. d'épaisseur (1).

Le rhizome à l'état frais dégage une odeur qu'on appelle narcotique, et qui passe avec le temps. Les jeunes rhizomes sont riches en suc, et présentent à la section une belle surface jaune lactescente.

L'hydrastis canadensis, en temps que drogue, fit son apparition sur le marché de Cincinnati en 1847. C'est le rhizome qui est la partie de la plante employée en Amérique, il sert entre autres à faire une infusion aqueuse, une teinture, un extrait aqueux et un extrait alcoolique. En Europe c'est surtout l'extrait aqueux, fluide ou sec, qui est la préparation la plus en vogue.

En outre de sucre, d'albumine, de matières extractives, d'une résine amère soluble dans l'alcool, d'une petite quantité d'huile éthérée d'odeur désagréable et enfin d'un acide, le rhizome renferme comme principes actifs connus : l'hydrastine, la berbérine et la canadine (2). La teneur en berbérine est de 4 %, celle en hydrastine de 1 1/2 % (3). Dans son pays d'origine ces différentes préparations sont préconisées comme une panacée, guérissant tous les états inflammatoires des muqueuses sans en excepter la muqueuse oculaire (4).

L'extrait alcoolique est notamment d'un usage très répandu en Pensylvanie comme tonique amer et laxatif léger.

Les Indiens-Chéroquiés employaient l'hydrastis pour guérir le cancer, panser les plaies, etc.... (5).

(1) Th. Husemann : Handbuch der Arzneimittellehre, 1892, S. 644.

(2) H. Lerchen : Americ. Journ. of Pharm., 1878, p. 470.

(3) Husemann : Loc. cit.

(4) C. Mohr : Pharmac. Rundschau, 1890, S. 243 et 275.

(5) Barton : *Collections for an essay towards a materia medica of the United States*, 1798 et 1804.

On l'a même préconisé comme succédané du sulfate de quinine pour combattre les fièvres intermittentes. Bref, dans certaines parties de l'Amérique du Nord c'est un remède populaire, auquel il ne fallait que le mystérieux renom acquis parmi les tribus indiennes pour attirer l'attention, même des médecins européens.

Ainsi que M. FREUND (1) nous l'apprend dans ses travaux touchant l'hydrastine, ce fut DURAND de Philadelphie qui en 1851 signala cet alcaloïde dans le rhizome d'H. canadensis, mais ce ne fut que dix ans plus tard en 1862 que J. F. PERRINS le caractérisa comme tel.

Après POWER, DEICHMANN, FLÜCKIGER et MAHLA, M. FREUND et W. WILL reprirent en 1885 à Berlin, l'étude chimique de l'hydrastine et de ses composés, travaux continués et publiés plus tard par FREUND seul, ou en collaboration avec ses élèves.

A la même époque l'hydrastine fut encore étudiée par FR. WILHELM et L. DEICHMANN sous la direction de E. SCHIMDT.

L'hydrastine se prépare en laissant digérer le rhizome avec de l'éther, le résidu est repris par de l'alcool qui, par évaporation, dépose des cristaux rhombiques légèrement jaunâtres qui est l'hydrastine et dont le point de fusion est à 143°.

D'après FREUND et WILL (2) la formule serait :

$C_{21}H_{21}NO_6$ ou

```
                 CH - CHC6H2(OCH3)2
                /  \    |
               /    \  O—CO
CH2O2=H2C6           N—CH3
               \     |
                \   /CH2
                 \ /
                 CH2
```

comme la berbérine elle serait un dérivé de l'isoquinoline.

Ce fut en 1886 que POWER découvrit une substance se caractérisant par sa forte fluorescence et qu'il présuma être un produit d'oxydation de l'hydrastine Dans le courant de la même année, le 22 novembre, W. WILL fit à la société de chimie de Berlin, communication de ses recherches qui précisent le mode de préparation de cette substance,

(1) M. FREUND : *Zur Kenntniss des Hydrastins*; Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 1889, S. 456, 1156, 2239.

(2) FREUND u. WILL : *Zur Kenntniss des Hydrastins*, III, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 1887, Bd XX, S. 1400.

dont l'étude fut faite également par M. FREUND et ses élèves ; elle fut baptisée du nom d'hydrastinine, ayant pour formule :

$C_{11}H_{13}NO_3$ ou

```
              CH (OH)
             / \
CH2O2 = H2C6    N-CH3
             \  |
              \ CH2
               \/
              CH2
```

C'est un produit d'oxydation de l'hydrastine : si sur celle-ci on fait agir des corps oxydants, par exemple de l'HNO_3 dilué, elle se décompose en hydrastinine et en acide opianique.

$$C_{21}H_{21}NO_7 + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{11}H_{13}NO_3$$

C'est donc une réaction analogue à celle qui se passe lors de l'oxydation de la narcotine, laquelle se dédouble en acide opianique et en cotarnine.

La berbérine, découverte déjà en 1824 par R. BRANDES, est un alcaloïde très répandu dans le règne végétal que l'on rencontre non seulement dans la famille des berbéridées, mais encore dans certaines légumineuses, papaveracées, rutacées, etc..

D'après PERRINS, SCHMIDT et d'autres nous savons que la berbérine est un dérivé de l'isoquinoline,

La canadine est de connaissance plus récente; c'est une base tertiaire ayant pour formule $C_{21}H_{21}NO_4$ découverte en 1873 par A. K. HALE de Michigan dans les eaux-mères de l'hydrastine. Récemment elle a été l'objet d'une étude physiologique.

Si nous jetons un regard en arrière nous voyons que la thérapeutique comme beaucoup d'autres sciences a subi des transformations notables dans ces derniers temps.

Aux infusions, décoctions et autres préparations de la vieille pharmacopée dont la teneur en principes actifs est essentiellement variable d'après le mode de manipulation, les drogues employées, les régions ou celles-ci sont récoltées, etc., à cette thérapeutique de tâtonnement à l'aide de substances dont la composition était inconnue, s'est substituée une manière plus rationnelle d'administrer les médicaments. Grâce aux progrès de la chimie moderne qui a isolé les individus chimiques renfermés dans les drogues, la thérapeutique est entrée dans une phase

nouvelle. Avec des produits définis, purs, susceptibles d'être employés à doses précises, on étudie l'action physiologique sur les animaux. L'expérimentation permet ainsi de déterminer d'une façon nette l'action sur tel ou tel système, son point de sélection, les doses mortelle et non mortelle, et coordonnant les divers faits observés conjecturer les avantages qu'on pourrait en retirer au point de vue clinique.

Quoique ce soit au clinicien de juger en dernier ressort des expériences précitées il n'en est pas moins certain que l'expérimentation chez les animaux n'a pas peu contribué à hâter la solution de cette question.

Puisse-t-il en être ainsi pour notre modeste travail qui étudie l'action physiologique de l'hydrastine et de l'hydrastinine à certains points de vue sur lesquels l'attention n'a pas encore été attirée. C'est ce que démontreront le résumé historique des travaux de nos devanciers et l'exposé de nos expériences.

Les recherches pharmacologiques instituées avec les divers principes actifs de l'hydrastis quoique de date récente sont déjà nombreuses; elles ont surtout pour objet l'action exercée par ces substances sur les appareils circulatoire, respiratoire et nerveux.

Les premières expériences faites avec l'hydrastis canadensis remontent aux années 1884 et 1885. A cette époque L. FELLNER (1) publia le résultat de ses travaux faits au laboratoire du Pr BASCH de Vienne. Il étudia l'action de l'extrait fluide aqueux du rhizome sur le système circulatoire et l'utérus chez des chiens et des lapins.

L'extrait provoque, d'après lui, des changements du côté de la pression sanguine et de l'activité du muscle cardiaque : l'augmentation de pression qui s'observe résulterait principalement d'une contraction du réseau vasculaire, la chute d'une paralysie des centres circulatoires, d'une vasodilatation des vaisseaux et d'un ralentissement du cœur.

L'action du nerf dépresseur est sans action sur cette chute de pression sanguine.

Dans le domaine d'innervation du splanchnique entre autres, on observe tour à tour une vasoconstriction et une vasodilatation.

---

(1) L. FELLNER : *Practische Erfahrungen ueber der Hydrastis canadensis*; Wiener med. Wochenschr., 1882, T. 36, S. 29.

L'hydrastis agirait respectivement comme excitant et paralysant, non seulement des centres vasomoteurs, mais aussi des centres nerveux du cœur. Ce n'est pas seulement un poison vasculaire, mais aussi un poison cardiaque.

L'hydrastis possèderait une action analogue sur la musculature utérine qu'elle fait contracter ou relâcher. A chaque augmentation de pression sanguine correspondrait une contraction intense de tout le tractus génital qui semble anémié, tandis que le relâchement avec congestion forte des tissus accompagnerait la chute de la pression sanguine.

L'injection souscutanée ou l'administration par la bouche à plus fortes doses déterminerait la même action que de petites doses injectées directement dans le sang.

Deux années plus tard Shiwopiszeff (1) de Moscou publia également des recherches sur l'extrait fluide d'hydrastis. Cet auteur signale que l'extrait fluide provoque chez les animaux à sang froid un état tétanique auquel succède après un certain temps un stade de paralysie. Les contractions cardiaques sont manifestement ralenties. Chez les mammifères apparaissent également des accès convulsifs spécialement dans les muscles des membres ; en même temps on observe une accélération du pouls qui serait due à la paralysie du noyau du nerf vague. Pour toute dose surviendrait une chute de la pression sanguine, sans élévation préalable et ce par suite d'une action paralysante sur les centres des nerfs vasomoteurs principalement du splanchnique.

L'action paralysante de l'hydrastis se porte sur le centre respiratoire, d'où respiration superficielle et ralentie.

L'exagération de la péristaltique intestinale a été observée sur l'intestin laissé en place, tandis qu'elle fit défaut dans un segment intestinal excisé chez lequel on pratiquait la circulation artificielle, d'où résulterait que l'action péristaltique de l'hydrastis est d'origine centrale.

Shiwopiszeff serait parvenu également au moyen de fortes doses d'hydrastis à provoquer chez les femelles pleines un accouchement prématuré dans le cours de la seconde moitié de la portée. Chez les femelles non pleines il surviendrait également des contractions utérines, mais celles-ci seraient moins énergiques.

Pellacani (2) observa avec l'extrait fluide d'hydrastis, chez des chiens curarisés et auxquels il avait sectionné les nerfs vagues, une

---

(1) N. A. Shiwopiszeff : *Materialen zur Kenntniss des Rhizoms von Hydrastis canadensis in pharmakognostischer, klinischer und pharmakologischer Hinsicht*; Inaug. Diss., Moskau, 1887.

(2) Pellacani : Bolletino della R. Acad. di Genova, n° 7 & 8, 1886.

augmentation de la pression sanguine corrélative avec la vasoconstriction du réseau vasculaire. Cette augmentation de pression ne survint plus après la section de la moelle allongée.

Les premières expériences instituées avec l'hydrastine datent de 1879 et ont trait à son influence sur la sécrétion biliaire. D'après W. RUTHERFORD (1) cette substance activerait les fonctions hépatiques, ainsi que les fontions intestinales.

Pour BARTHOLOW (2), les troubles moteurs, l'hyperesthésie et les convulsions sont dus à l'action directe de l'hydrastine sur la moelle épinière; l'apparition des convulsions aurait été prévenue par l'administration de chloral.

L'injection de 1 à 2 divisions de la seringue de Pravaz d'une solution de chlorhydrate d'hydrastine à 10 °/₀ produit d'après FELLNER (3) des contractions fortes du côté de la matrice. Avec une demie seringue on obtient des contractions plus longues et plus énergiques.

D'après cet auteur le chlorhydrate d'hydrastine à doses plus petites déterminerait les mêmes effets que nous avons signalés plus haut d'après lui à propos de l'extrait fluide.

En juillet 1885 MAYS (4) publia des recherches sur l'action de l'hydrastine chez les animaux à sang froid et chez les mammifères.

D'après lui, l'hydrastine provoque d'abord un stade d'hyperesthésie auquel succèdent des convulsions d'origine centrale; les membres postérieurs sont entrepris avant les antérieurs, de même la sensibilité disparaît avant la motilité.

De petites doses provoqueraient de l'anémie, de fortes de la congestion du tractus intestinal; des contractions utérines furent également observées.

D'après PELLACANI (5), l'hydrastine provoque chez la grenouille, à faibles doses, un ralentissement de la contraction du cœur surtout en

(1) W. RUTHERFORD : *A report on the biliary secretion of the dog, with reference to the action of cholagoges*; British Medical Journal, 1879, I, p. 31.

(2) BARTHOLOW : *Lloid's drugs and medicines of North-America*, 1884-85, vol. I, p. 156.

(3) L. FELLNER : *Die physiologische Wirkung einiger Präparate der Hydrastis canadensis*; Wiener medec. Jahrb., 1885, S. 350.

(4) MAYS : *The physiological and therapeutic action of hydrastin*; The therapeut. Gazette, 1886, n° 5.

(5) PELLACANI : Loc. cit..

prolongeant la diastole; les fortes doses déterminent l'atonie cardiaque; les dits phénomènes résulteraient d'une action directe sur le muscle (comme c'est le cas pour la physostigmine et le camphre) vu que l'atropine ne les modifie pas. PELLACANI confirme au reste que l'hydrastine est un poison tétanisant.

Dans un travail ultérieur, ce même auteur admet toutefois qu'à petites doses l'hydrastine excite les ganglions moteurs du cœur, que les fortes doses les dépriment en même temps qu'elles agissent sur le myocarde.

Chez les mammifères pour lesquels ce ne serait pas un poison cardiaque, PELLACANI observa, à la suite de l'administration par voie stomacale de 5 à 30 centigr. d'hydrastine, une augmentation de la pression sanguine sans modification du pouls, au contraire une chute à la suite de doses plus élevées. Ces effets seraient dus à l'action exercée par l'hydrastine sur les centres vasomoteurs et sur les parois vasculaires.

PELLACANI institua en outre des expériences sur des organes isolés, tels que reins, portion d'intestins, utérus, qu'il soumit à une circulation artificielle avec du sang chargé d'hydrastine; chaque fois il observa une vasodilatation des vaisseaux.

TROVATI (1), en 1888, répéta les mêmes expériences pour l'organe pulmonaire et constata au contraire une vasoconstriction du côté des vaisseaux.

SLAVATINSKY (2) de St-Petersbourg trouve qu'à doses de 2 milligr. on observe chez la grenouille des contractions tétaniques violentes des extrémités avec exagération de l'excitabilité réflexe. Au stade tétanique suit une paralysie complète, pouvant aboutir à la mort ou à un retour subséquent à l'état normal.

A doses plus fortes (au delà de 1 à 7 milligr.) il y a arrêt du cœur et mort par paralysie cardiaque.

Les muscles striés ne sont pas influencés par l'hydrastine.

Chez les mammifères (chiens et lapins), après injection souscutanée d'une dose de 50 milligr. par kilogr. d'animal, apparaissent de la faiblesse, un tremblement de tout le corps, ainsi que de la dyspnée laquelle à plus fortes doses provoque la mort par asphyxie.

Le pouls est accéléré; la température monte de 0°,5 à 1°.

D'après cet expérimentateur, les injections souscutanées ou les injections intrapéritonéales ne provoqueraient pas de phénomènes d'excita-

---

(1) G. TROVATI ; *Influenza dell' hydrastis, dell' ergotina e dell' hamamelis virginica sul circolo pulmonare;* Riv. clin., Milano, 1888. p. 169 et 202.

(2) A. J. SLAVATINSKY : *Ueber die pharmacologische Wirkung des Hydrastins;* Inaug. Diss., St-Petersburg, 1886.

tion, tandis que, après les injections intraveineuses d'une dose de 10 milligr. par kilogr. d'animal, apparaissent des contractions tétaniques dues à l'action de l'hydrastine sur la moelle allongée. Comme nos expériences le démontreront plus loin, nos résultats ne concordent nullement avec ceux que nous venons de signaler.

D'après ce même auteur, quel que soit le mode d'administration, la chute de pression sanguine serait précédée d'une élévation considérable. Une accélération du pouls surviendrait toujours pour toutes doses.

L'hydrastine paralyserait aussi le centre respiratoire d'où dyspnée, asphyxie, voire la mort.

Comme Pellacani, Mays et Fellner, Slavatinsky signale également l'apparition de contractions utérines à la suite de l'administration d'hydrastine ; des doses moyennes provoqueraient chez des femelles pleines l'accouchement prématuré.

La dose mortelle intraveineuse est 40 milligr. par kilogr..

D'après Serdzeff (1), on n'observerait chez la grenouille aucune manifestation générale après injection de 2 milligr.. Au-dessus de cette dose apparaissent des contractions cloniques se transformant bientôt en accès tétaniques; puis survient un stade de paralysie qui s'établit plus ou moins tôt suivant la dose et se termine par la mort. A toutes doses (1 à 20 milligr.) se produit un ralentissement du pouls; il y a prolongation de la diastole et arrêt du cœur dans cet état après administration d'une dose de 20 milligr..

Chez les mammifères, l'injection intraveineuse de 1,6 milligr. par kilogr. provoque un simple ralentissement du pouls; l'injection de 10 milligr. par kilogr. un ralentissement, suivi d'une accélération du pouls, de plus de la somnolence et du tremblement fibrillaire du côté des muscles; après 2 1/2 heures, retour à l'état normal.

De fortes doses de 20 à 50 milligr. par kilogr. amènent des contractions cloniques violentes, allant jusqu'au tétanos. De plus, la fréquence du pouls augmente; il se produit de la dyspnée, et après quelque temps mort par asphyxie. L'activité cardiaque se maintient plus longtemps que la respiration.

Des doses de 10 à 20 milligr. de chlorhydrate d'hydrastine par kilogr. d'animal amènent une augmentation de pression sanguine; des doses moyennes une augmentation passagère suivie d'une chute graduelle de la pression.

---

(1) Serdzeff, K. : *Die pharmacologische Wirkung des Hydrastins auf dem Circulationsapparat und den Uterus*; Inaug. Diss. Moskau, 1890.

Avec de fortes doses (40 milligr.) il y a chute brusque de la pression par paralysie du centre vasomoteur et du muscle cardiaque.

Chez les femelles de chiens et de lapins ayant mis bas le chlorhydrate d'hydrastine provoque des contractions utérines ; sur l'utérus vierge l'hydrastine n'a pas d'effet. L'origine de ces contractions résiderait dans une excitation du centre utérin situé dans la moelle épinière, ou plus probablement dans une action vasomotrice. L'hydrastine n'a pas d'effet spécial sur la musculature utérine.

Presque en même temps que le travail de Serdzeff parurent les deux mémoires les plus importants sur l'action de l'hydrastine ; à savoir, celui de P. Marfori (1) émanant du laboratoire du professeur Albertoni de Bologne et celui de Ed. Falck (2) qui expérimenta au laboratoire de pharmacologie du professeur Liebreich à Berlin.

Marfori prépara lui-même le tartrate d'hydrastine sous la direction du professeur Guareschi de Turin.

Il confirme, touchant l'action générale de l'hydrastine, les observations de Slavatinsky, Mays et Pellacani. Ainsi, à doses de 1 à 2 milligr. l'hydrastine produisait chez les grenouilles de l'hyperesthésie, puis surviennent des convulsions affectant le type de celles observées dans l'empoisonnement par la strychnine. La respiration accélérée au début, s'arrête bientôt. Les contractions cardiaques deviennent également plus rares et bientôt il y a arrêt du cœur en diastole. La mort survient au milieu de symptômes de paralysie générale. Le point d'élection de l'action de l'hydrastine est le système nerveux central et avant tout la moelle épinière, ce qui résulte d'expériences instituées chez la grenouille dont l'axe cérébro-spinal fut sectionné à divers niveaux et auxquelles fut injectée ensuite de l'hydrastine.

Chez les animaux à sang chaud, l'injection intraveineuse de 10 à 20 centigr. par kilogr., provoque une augmentation, puis un ralentissement de la fréquence du pouls, de la dyspnée, de l'incoordination des mouvements principalement dans la partie postérieure du corps, des convulsions toniques et cloniques ; puis survient une courte période caractérisée par des phénomènes de paralysie et à laquelle succède une nouvelle période convulsive.

La mort survient en pleine paralysie. Les chiens succombent plus promptement que les lapins ; chez les premiers se produisent des

(1) P. Marfori : *Pharmacolog. Untersuchungen ueber Hydrastin, Berberin,* etc. ; Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1890, Bd 27, S. 161.

(2) E. Falck : *Ueber Hydrastin und Hydrastinin* ; Virchow's Archiv , Bd 119, S. 399.

vomissements à la suite de l'injection de doses qui ne sont pas trop élevées.

L'action de l'hydrastine sur les vaisseaux fut étudiée sur le rein, au moyen de l'oncomètre de Roy; à faibles comme à fortes doses, il constata toujours une diminution rapide du volume de l'organe. A faibles doses, la diminution de volume résulte de la contraction du réseau vasculaire rénal, à fortes doses elle est due plutôt à la diminution de l'activité cardiaque.

Dans la carotide la pression sanguine monte lors de petites doses (0,5 à 1 milligr. par kilogr.), par suite de l'excitation des centres vasomoteurs. Cette augmentation de pression est souvent précédée d'une chute passagère. De fortes doses amènent la pression en dessous de la moyenne.

A petites doses, la fréquence du pouls augmente par excitation des nerfs accélérateurs du cœur, tandis que le ralentissement du pouls à fortes doses résulte d'une excitation centrale du nerf vague et peut même être précédée d'une accélération passagère.

L'hydrastine posséderait, d'après Marfori, une action accumulative, en ce sens qu'administrée à doses non toxiques chez des chiens, durant plusieurs jours de suite, ceux-ci ont montré les symptômes d'un violent empoisonnement.

L'élimination lente du poison par les reins contribuerait à la production de ces phénomènes.

La totalité de l'hydrastine injectée serait éliminée comme telle par le rein. En effet, Marfori a pu l'isoler dans les urines de 24 heures d'un chien : à cet effet il les évapora au bain-marie, le résidu fut repris par le chloroforme; celui-ci déposa, lors de l'évaporation, une substance qui, d'après lui, serait presque uniquement composée d'hydrastine.

La présence d'hydrastine dans le foie n'a pu être démontrée.

Chez les animaux à sang froid, Ed. Falck distingue deux périodes dans l'action de l'hydrastine : la première se caractérisant par une augmentation des réflexes, aboutissant à des contractions tétaniques violentes, et qui, à fortes doses, fait promptement place à une seconde période : période de paralysie complète.

Dix minutes après une injection d'un 1/2 milligr., il se produit du tétanos ; à doses de 2 milligr. il y a exagération des réflexes et tétanos violent au bout de 6 à 7 minutes; une demi-heure plus tard, la grenouille est paralysée. Le tétanos survient en 3 minutes et la paralysie au bout de 6 minutes avec une dose de 5 centigr.. En outre de cette action paralysante qu'il attribue également à une action sur les centres moteurs de la moelle épinière, l'hydrastine agirait sur le muscle

même, on observe à l'endroit d'injection une contracture musculaire; de plus le membre où l'injection a été faite s'épuise plus vite.

L'hydrastine arrête le cœur en diastole à la suite de la paralysie des ganglions cardiaques et du centre automatique ; le muscle lui-même semble peu entrepris. — Chez les mammifères il signale que l'injection souscutanée à dose de 0,125 gr. par kilogr. de lapin amène seulement de légers troubles moteurs. A doses de 0,2 gr. par kilogr. l'animal meurt après avoir présenté des symptômes violents d'intoxication, paralysie, dyspnée, accès tétanique.

L'hydrastine ne provoque pas d'anesthésie locale.

Falck conclut comme suit :

Chez les mammifères le stade de paralysie s'établit plus tôt que chez les animaux à sang froid, et précède généralement la période tétanique.

Par excitation médullaire il y a vasoconstriction et légère augmentation de la pression sanguine ; celle-ci est passagère toutefois.

Pendant la période du tétanos il existe une forte chute de la pression sanguine, de la vasodilatation, et en même temps un ralentissement du pouls dû à une excitation centrale du nerf vague.

A l'excitation du centre vasomoteur succède également sa paralysie, d'où le relâchement vasculaire et la chute de la pression sanguine, qui s'accentuent jusqu'à la mort. Celle-ci survient par paralysie cardiaque.

Depuis lors l'étude de l'hydrastine a encore été reprise par Cerna (1) de Philadelphie.

Il conclut de ses recherches que l'hydrastine est un poison aussi bien pour les animaux à sang froid que pour les mammifères.

La dose mortelle minimale pour une grenouille de 30 grammes est de 1 milligr. ; pour les chiens en application souscutanée 0,5 gr. par kilogramme. L'hydrastine abolit l'excitabilité aussi bien des nerfs moteurs, que des muscles.

A très fortes doses l'hydrastine provoque aussi la paralysie des nerfs sensitifs ; en application locale, elle détermine l'anesthésie.

De fortes doses paralysent finalement la moelle épinière, de sorte que les réflexes disparaissent entièrement. Cerna admet que les convulsions provoquées par l'hydrastine sont d'origine médullaire, tandis que la paralysie serait due à l'action du poison sur la musculature, les nerfs moteurs et la moelle épinière.

L'hydrastine aurait également pour effet de diminuer l'excitabilité électrique du muscle cardiaque.

---

(1) D. Cerna : *A physiological and therapeutic study of hydrastis canadensis*; Therap. Gazette, May, 15, 1891.

A petites doses, cet alcaloïde provoque au début une augmentation de la fréquence du pouls, ce qu'il attribue à une excitation des ganglions excitomoteurs intracardiaques. A petites et fortes doses il y a augmentation et renforcement des battements du cœur par influence sur ses ganglions cardiaques et même sur sa musculature. C'est par action directe sur le cœur d'une part, et d'autre part par paralysie du centre vasomoteur que l'hydrastine abaisse la pression sanguine.

L'hydrastine entraînerait la mort non pas par action cardiaque mais par paralysie respiratoire. Elle abaisserait la température du corps, exagérerait la péristaltique intestinale, les sécrétions salivaire et biliaire.

En application sur l'œil, l'hydrastine provoque du rétrécissement, puis de la dilatation pupilllaire,

---

Les premières recherches expérimentales avec l'hydrastinine sont celles de P. Marfori (1) et datent de 1890. D'après cet auteur, l'injection de 5 milligr. de chlorhydrate d'hydrastinine provoque chez les grenouilles après 5 à 10 minutes une diminution de motilité; après 20 minutes il y a paralysie. La respiration se ralentit bientôt et s'arrête ensuite complètement. Si après un certain temps on met le cœur à nu on le trouve arrêté et vide de sang.

Chez les petits mammifères (souris blanches) l'hydrastinine à doses de 10 à 40 milligr. en injection hypodermique occasionne une légère hyperesthésie, un tremblement général et des troubles respiratoires ; ensuite les mouvements, principalement du côté des membres antérieurs, deviennent difficiles, l'animal reste immobile, réagit faiblement aux excitations douloureuses et meurt après 2 à 4 heures, avec les symptômes d'une paralysie générale.

Chez les chiens et les lapins il faut de fortes doses pour provoquer le tableau d'intoxication de plus haut. C'est ainsi qu'un lapin de 3,5 kilogr. présente seulement un tremblement général après administration de 12 centigr.. A dose de 50 centigr. survinrent seulement des symptômes de paralysie puis l'animal redevint normal.

L'examen du cœur de la grenouille mis à nu, soit à la simple inspection, soit à l'aide de la pince de Marey, ne permit pas à Marfori de constater quelque modification caractéristique dans l'activité de cet organe sous l'influence de l'hydrastinine d'où il conclut que celle-ci n'a pas d'action directe sur le cœur, que les phénomènes y observés

(1) P. Marfori : Loc. cit.

relèvent plutôt de l'intoxication générale. Après injection souscutanée de 1 à 5 milligr. de sulfate d'hydrastinine, les pulsations deviennent plus faibles au bout de 3 à 5 minutes et bientôt le cœur s'arrête.

L'atropine est sans influence sur l'évolution de ces phénomènes.

Marfori étudia également les modifications de la pression sanguine sous l'influence de l'hydrastinine.

Voici le résumé de ses expériences :

	Pression sanguine avant injection	Pression sanguine après injection		Pression sanguine après								Dose intra-veineuse
		maximum	minimum	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	10'	
Chien de 5,5 kgr.	127	158	126	133	138	—	149					0,13
» 4,8 »	80	164	84	88	118	133	164					0,09
» 4,2 »	125	144	136	140	144	138	—	140	—	—	136	0,015
» 2,0 »	165	210	180	180		200	206	216	204	194		0,03
	127	169	132									

d'où Marfori conclut que l'hydrastinine provoque une augmentation de pression sanguine mais pas au même degré que l'hydrastine. Cette augmentation ne serait influencée, ni par la section des nerfs vagues ni par la section de la moelle au-dessus du bulbe et résulterait d'une excitation des centres vasoconstricteurs de la moelle allongée.

Contrairement à l'hydrastine, l'hydrastinine n'a presque pas d'action sur la moelle épinière; au lieu des convulsions, on observe tout au plus de l'hyperesthésie et un léger tremblement.

Ce qui prédomine chez l'hydrastinine, c'est l'action paralysante.

Falck (1) reprit l'étude de l'hydrastinine. D'après lui, chez les grenouilles, l'hydrastinine à doses de 1 milligr. provoquerait après 10 minutes des phénomènes de paralysie, la sensibilité étant parfaitement intacte. Cette paralysie est d'origine purement centrale.

Une action locale de l'hydrastinine n'a pas été observée; à l'endroit d'injection, il existe seulement un léger degré de contracture musculaire.

Les expériences faites par Falck sur des cœurs isolés et reliés à l'appareil de Williams, montrent que l'hydrastinine active la contraction cardiaque et agit probablement comme excitant de la musculature. Le cœur a une tendance à rester en systole; ainsi avant que la diastole ne soit complète, on voit une nouvelle systole se produire;

(1) Falck : Loc. cit.

en même temps il survient d'abord une accélération du pouls, et plus tard un ralentissement. A très fortes doses, l'hydrastinine semble avoir une action paralysante sur le cœur. En tout cas, l'hydrastinine est loin d'agir sur le cœur au même degré que l'hydrastine; et l'auteur conclut, malgré les modifications observées, de même que MARFORI, qu'elle n'est pas un poison cardiaque.

Chez les mammifères (lapins) le symptôme dominant est la paralysie, qui se produit après une injection souscutanée de 15 centigr. par kgr. de poids d'animal. La température baisserait de 0.5 à 1° pendant la période paralytique.

Une action anesthésique locale n'a pas été constatée pour l'hydrastinine.

L'action vasoconstrictive de l'hydrastinine est démontrée par l'augmentation de pression sanguine; elle serait plus constante et plus énergique que pour l'hydrastine.

Après injection souscutanée ou intraveineuse d'hydrastinine, FALCK observa une augmentation de la pression sanguine qui était plus forte et plus régulière que pour l'hydrastine ; qui en outre ne présentait pas les oscillations considérables de l'intoxication par l'hydrastine.

Cette augmentation de la pression sanguine serait due à une contraction vasculaire, cette dernière étant déterminée, partie par une stimulation du centre vasomoteur, mais surtout par une action directe sur les vaisseaux (fibres musculaires ou terminaisons nerveuses).

La vasoconstriction signalée serait surtout marquée du côté des organes abdominaux, au point que la sécrétion urinaire s'arrête. L'anurie persiste jusqu'à la mort; ce qu'il explique en admettant que la vasoconstriction dure au moins jusqu'au moment, où la chute de la pression sanguine, par suite de l'action de l'hydrastinine sur le centre respiratoire, est devenue telle que la sécrétion urinaire ne peut plus reprendre.

Chez les animaux à sang chaud l'hydrastinine a également une tendance à prolonger la systole cardiaque. La mort est produite par paralysie du centre respiratoire. La chute de la pression sanguine qui survient à l'approche de la mort est secondaire et indépendante de l'action de l'hydrastinine ; en effet elle disparaîtrait si l'on pratique la respiration artificielle.

D'après ARCHANGELSKY (1) le chlorhydrate d'hydrastinine à doses de 1 à 3 milligr. provoque chez la grenouille une accélération de la respi-

(1) ARCHANGELSKY : *Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinins*; Inaug. Diss.. St. Petersburg, 1891.

ration et des contractions cardiaques, en même temps que de l'hyperesthésie. Avec 3 milligr. il se produit déjà une parésie passagère des membres postérieurs ; au bout de 1 à 3 heures l'animal est redevenu normal.

Avec des doses de 5 à 20 milligr. il survient des phénomènes d'intoxication plus grave consistant en dyspnée, parésie puis paralysie des membres, phénomènes qui peuvent disparaître au bout de 48 à 72 heures. La sensibilité se rétablit d'abord, puis la respiration et enfin la motilité. La dose mortelle est de 15 à 30 milligr..

L'activité cardiaque est accélérée à petites doses, par suite de la paralysie des terminaisons du nerf vague et de l'excitation des ganglions moteurs du cœur.

Chez les mammifères (rats, 2 à 3 centigr. par 100 gr.; chiens, 3 à 4 centigr. par kilogr.; lapins, 4 à 5 centigr. par kilogr.) le chlorhydrate d'hydrastinine provoque une dépression générale, accélération de la respiration, tremblement généralisé, ainsi qu'un ralentissement du pouls avec pâleur des muqueuses visibles. De plus fortes doses amènent de la dyspnée, accélération du cœur, dilatation pupillaire, de la parésie des membres faisant bientôt place à la paralysie.

La dose mortelle est de 10 centigr. pour 100 gr. de rats; 25 à 30 centigr. par kilogr. de chien; de 30 à 35 centigr. par kilogr. de lapin.

La sensibilité à la douleur est émoussée par l'hydrastinine par suite de la paralysie de la terminaison périphérique des nerfs sensitifs, paralysie qui se propagerait ensuite au centre médullaire. Les fortes doses diminueraient également l'excitabilité des organes moteurs périphériques (muscles striés).

En instillation, l'hydrastinine produirait la dilatation pupillaire.

Les centres intracardiaques subiraient l'action de l'hydrastinine; toutefois l'action inhibitive prédominerait, et c'est elle qui amènerait l'arrêt du cœur.

Les injections intraveineuses et souscutanées, de même que l'administration de l'hydrastinine par la bouche ou le rectum, amènent une augmentation de la pression artérielle.

Deux à trois milligr. par kilogr., injectés dans les veines, provoquent une augmentation prolongée de la pression sanguine; si l'on renforce les doses, l'augmentation disparaît, mais la pression ne tombe jamais en dessous de la normale aussi longtemps que la respiration est régulière. Cette augmentation de la pression sanguine serait l'effet de l'excitation des centres vasomoteurs de la moelle allongée, et avant tout d'une excitation des appareils vasomoteurs périphériques des parois vasculaires.

Des doses moyennes (8 milligr. par kilogr.) excitent le centre respiratoire, de fortes doses (5o milligr.) le paralyse.

L'action de l'hydrastinine fut étudiée égalcment chez les femelles pleines et sur des animaux ayant mis bas; elle permettrait, à doses de 2 centigr. par kilogr. d'animal, de provoquer des contractions utérines rythmiques indépendantes des actions vasomotrices. L'administration répétée de fortes doses chez les femelles pleines, provoquerait l'avortement.

L'élimination de l'hydrastinine se ferait par le rein. Son emploi prolongé serait à même d'amener une action accumulative. La vasoconstriction rénale et la diminution de la diurèse allant jusqu'à l'anurie complète ralentirait l'élimination de l'alcaloïde qui s'accumulerait ainsi dans l'organisme.

L'hydrastinine serait un antidote de l'empoisonnement par la strychnine. Des rats blancs, auxquels furent injectées des doses toxiques de strychnine en même temps que de l'hydrastinine, n'auraient présenté aucun des symptômes propres à l'empoisonnement par la strychnine. De même, les phénomènes toxiques provoqués par l'hydrastinine se dissiperaient par l'injection de strychnine (chez les mammifères dans le rapport de 1 de strychnine à 5oo jusqu'à 1000 d'hydrastinine).

A la suite d'une communication de TARCHANOFF en 1892 comme quoi l'hydrastinine préviendrait les accès épileptiformes chez les cobayes, KISELEFF (1) entreprit la vérification expérimentale de cette affirmation, et à cet effet il examina l'excitabilité des centres psycho-moteurs chez les cobayes auxquels il avait injecté sous la peau ou dans les veines de l'hydrastinine. De ses expériences KISELEFF conclut à une diminution notable, mais jamais complète, de l'excitabilité de l'écorce cérébrale.

L'usage prolongé de l'hydrastinine déterminerait une action accumulative, au cours de laquelle l'excitabilité de l'écorce cérébrale serait diminuée. Les accès convulsifs des cobayes diminuent sous l'action de l'hydrastinine et ne surviennent plus à la suite de doses suffisantes. Elles exerceraient la même influence sur l'épilepsie toxique.

Les dernières expériences faites avec l'hydrastinine sont celles de VON BUNGE (2), qui conclut comme suit :

L'hydrastinine ne provoque aucune modification des corpuscules rouges du sang et n'agit en aucune façon sur l'oxyhémoglobine. Des solutions concentrées de chlorhydrate d'hydrastinine déterminent, après un

(1) KISELEFF : *Zur Frage der experimentellen Epilepsie*; Inaug. Diss., St. Petersburg, 1892.

(2) V. BUNGE : *Ein Beitrag zur Kenntniss der Hydrastis canadensis und ihrer Alcaloïde;* Inaug. Diss., Dorpat., 1893.

contact de quelque durée, la paralysie des nerfs périphériques et des muscles striés.

A doses faibles et moyennes, l'hydrastinine chez la grenouille active les contractions cardiaques d'où accélération, puis ralentissement du pouls; cela résulte d'une excitation du muscle cardiaque et de ses centres excitomoteurs. A doses toxiques survient la paralysie de ces appareils.

Chez les mammifères, l'activité cardiaque n'est pas influencée par des doses faibles ou moyennes; seules de fortes doses amènent la paralysie du nerf vague.

L'injection de doses faibles ou moyennes du chlorhydrate d'hydrastinine augmente la pression sanguine par excitation du centre vasomoteur dans la moelle allongée. De fortes doses provoquent une chute de pression. Les vaisseaux périphériques se rétrécissent à la suite de faibles doses d'hydrastinine, mais se dilatent à la suite de fortes doses. Les vaisseaux du rein par contre se dilatent considérablement à la suite de n'importe quelle dose.

Cette constriction ou dilatation des vaisseaux dépendent d'une excitation ou d'une paralysie des centres vasomoteurs situés dans les parois vasculaires (!).

De fortes doses de chlorhydrate d'hydrastine semblent exagérer la péristaltique intestinale. L'hydrastinine n'aurait pas d'influence sur les contractions du muscle utérin.

La dose mortelle en injection souscutanée, pour le chat, est d'environ 30 centigr, par kilogr.. L'hydrastinine tue par arrêt du centre respiratoire.

Elle est éliminée comme telle par l'intestin, le foie et la salive. Chez les femelles pleines, l'hydrastinine passe par l'intermédiaire du placenta, dans le courant circulatoire du fœtus, non dans le liquide amniotique.

Cette énumération déjà bien longue des conclusions auxquelles sont arrivés les auteurs qui ont expérimenté soit l'extrait, soit les principes actifs de l'hydrastis canadensis, prouve suffisamment que le mode d'action de ce médicament est loin d'être précisé et que les opinions les plus contradictoires ont été émises.

Nous avons refait en très grande partie les diverses expériences de nos prédécesseurs afin de nous faire ainsi une idée d'ensemble de la valeur des affirmations émises et du mode d'action de l'hydrastis.

Mais un côté de la question qui a principalement attiré notre atten-

tion et nous a occupé partiellement durant toute la durée de notre expérimentation est le suivant : les animaux étant mis en équilibre plus ou moins parfait de nutrition, comment se comporte celle-ci sous l'influence de l'hydrastine et de l'hydrastinine administrées journellement ? L'appétit persiste-t-il, la digestion continue-t-elle à se faire et la nutrition générale augmente ou diminue-t-elle ? Comment se font les excrétions, principalement du côté du rein et de l'intestin ? Sans nul doute la détermination de l'efficacité ou de la non-efficacité de l'hydrastine ou de l'hydrastinine au point de vue de la pathologie interne, par exemple contre les affections utérines, doit évidemment être résolue en dernier ressort par le clinicien au lit du malade.

Mais il appartient à nos expériences sur les mammifères auxquels l'hydrastine et l'hydrastinine ont été administrées d'une manière anologue à celle usitée chez l'homme, de démontrer l'existence ou la non-existence de l'accoutumance, de l'action accumulative, d'effets concommittants, bref de mettre en évidence l'action exercée par ces médicaments dans l'organisme sain, par conséquent celles qu'ils exercent également sur les organes sains de l'organisme malade.

L'exposé complet de nos diverses expériences en même temps qu'il serait trop long, serait partiellement une répétition de celles décrites déjà par les auteurs signalés plus haut dans l'historique, à savoir : SERDZEFF, FALCK, MARFORI, etc..

Nous nous attacherons surtout à mettre en évidence les points signalés plus haut.

Nous aborderons dans un premier chapitre la toxicité des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine chez la grenouille.

Dans la seconde partie nous étudierons chez les mammifères l'intoxication aiguë et surtout chronique par ces mêmes composés.

CHAPITRE I.

Toxicité des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine.

A. Expériences sur les grenouilles.

Le chlorhydrate d'hydrastine, comme le chlorhydrate d'hydrastinine, a été administré à ces animaux par deux voies différentes : en injection souscutanée ou par absorption cutanée. Les grenouilles employées avaient en moyenne un poids de 25 à 30 gr..

Résumons d'abord les expériences où les grenouilles furent mises dans une solution de 500 cc. d'eau distillée renfermant des quantités croissantes de chlorhydrate d'hydrastine. D'après les différentes expériences instituées ainsi, les temps de survie maximum et minimum peuvent en moyenne être fixés comme suit :

1 : 500	la mort survient au bout de	2 à 6	heures
0,50 : 500	»	4 à 10	»
0,40 : 500	»	8 à 12	»
0,30 : 500	»	10 à 14	»
0,20 : 500	«	14 à 18	»
0,10 : 500	»	20 à 30	»
0,05 : 500	»	40 à 50	»
0,03 : 500	»		
0,02 : 500	survivent.		
0,01 : 500			

On voit par ce tableau que la mort survient en général d'autant plus rapidement que la solution est plus concentrée et qu'à partir d'une certaine dilution les grenouilles survivent indéfiniment.

Faisons observer que la mort ne peut être attribuée à l'action de l'eau distillée, ce qui résulte d'expériences faites sous nos yeux par L. De Moor (1) et que nous avons répétées nous-même, à savoir : que les grenouilles, alors même que l'eau distillée est renouvelée à diverses reprises, y vivent parfaitement bien.

Esquissons brièvement les phénomènes observés chez les grenouilles mises dans ces solutions de chlorhydrate d'hydrastine. Aussitôt qu'elles sont plongées dans ce liquide, elles exécutent des mouvements répétés pour s'échapper; ce qui indique que l'hydrastine a une action légèrement irritante sur la surface cutanée, puis au bout d'un temps plus ou moins long d'après la concentration de la solution s'établit une période manifeste d'hyperesthésie à laquelle succède la période tétanique qui menait à la mort dès que la dose dépassait en moyenne 0,02 gr. pour 500 cc. et qui disparaissait au bout d'un temps plus ou moins long chez les grenouilles se trouvant dans la solution de 0,02 gr. pour 500 cc. au moins.

Ces expériences présentent un intérêt particulier en ce sens qu'elles nous permettent de conclure que l'absorption cutanée s'achève très lentement dans ces circonstances. En effet, les grenouilles mises dans les solutions de 0,02 gr. à 0,01 gr. pour 500 cc. d'eau distillée ne présentent

(1) L. De Moor : *Contribution à l'étude de l'action du cuivre sur les animaux*; Archives de pharmacodynamie, 1894, vol. 1, p. 95.

en moyenne le maximum d'intoxication qu'après 36 à 48 heures, puisque vers ce moment seulement apparaissent pour quelques heures des accès tétaniques Par conséquent, la quantité maximale du poison n'avait traversé la peau que vers la même époque, puisque comme nous le verrons à propos des injections, les accès tétaniques apparaissent au bout de 2 à 10 minutes si le poison est porté dans les sacs lymphatiques. Cette observation nous permet d'autre part de conclure que l'élimination de l'hydrastine doit se faire également avec une grande lenteur, puisque sans cela cette absorption cutanée si lente ne pourrait jamais faire éclore des accès tétaniques au bout de 36 ou 48 heures.

Cette conclusion trouve sa confirmation dans les expériences suivantes où l'hydrastine est injectée dans le sac lymphatique dorsal. On observe alors les phénomènes suivants :

QUANTITÉ DE CHLORHYDRATE INJECTÉE :	TÉTANOS APRÈS MINUTES :	
0,1	2 à 3	Mort après 10 à 15 minutes.
0,01	6 à 8	» 12 à 16 »
0,005	6 à 8	Le ténanos disparaît après 2 à 3 js.
0,002	6 à 8	» » »
0,001	6 à 8	» » »
0,0005	Hyperesthésie seulement; parfois ténanos très passager.	

D'après ce tableau on voit que le tétanos apparaît toujours au bout d'un temps relativement court : 2 à 8 minutes; par conséquent, le maximum d'absorption s'est déjà produit à ce moment et, d'autre part, nous observons que ce tétanos, une fois qu'il a pu se produire sans mener à la mort, persiste durant 36 à 48 heures (0,001 gr.), et que l'état normal complet peut n'être récupéré qu'après 5 à 6 jours.

Cette longue durée des phénomènes d'intoxication par l'hydrastine qui ne se présente pas pour d'autres poisons, doit être attribuée, comme nous le disions, à l'élimination lente de l'hydrastine (1), ce qui peut expliquer jusqu'à un certain degré l'action accumulative qu'on a attribuée à l'hydrastine.

Nous voyons, en effet, qu'injectée à dose toxique minimale (0,005 gr.), le tétanos produit par l'hydrastine, disparaît après 2 à 3 jours; par contre, réinjectée au cours de cette période tétanique ou à laps de temps plus ou moins rapprochés, après le retour à l'état normal, nous observons que le tétanos devient de plus en plus violent et mène à la mort dans un délai plus ou moins bref.

(1) Comp. E. HARNACK : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, Bd 34, S. 156.

L'action accumulative de l'hydrastine chez la grenouille étant établie, notre attention a été portée sur le point de savoir si l'accumulation existe aussi chez les mammifères; s'il était prouvé, en effet, que l'hydrastine provoque également chez eux des phénomènes accumulatifs, son administration chez l'homme exigerait tout autant de prudence que pour la digitale, par exemple.

Nous reviendrons du reste plus loin sur ce fait important.

Le tableau ci-dessus démontre encore que l'injection de 0,01 est sûrement mortelle pour la grenouille, ce qui n'est pas le cas si celle-ci est mise dans 500 cc. d'eau renfermant de 0,01 gr. à 0,02 gr. de chlorhydrate d'hydrastine.

L'hydrastinine administrée aux grenouilles d'après les deux méthodes déjà employées, s'est montrée incontestablement moins toxique que l'hydrastine; c'est ce qui ressort des deux tableaux ci-dessous.

Du reste, les symptômes d'intoxication provoqués par l'une ou l'autre substance, sont très différents et sont suffisamment relevés par nos devanciers pour que nous n'y revenions pas.

IMMERSION.

CHLORHYDRATE D'HYDRASTININE	
2 : 500	Mort après 25 à 30 heures.
1,5 : 500	» 36 à 40 »
1 : 500	Vivent encore après 15 jours.
0,5 : 500	» »

INJECTION.

CHLORHYDRATE D'HYDRASTININE	
0,03	Mort après 3 heures.
0,02	» 6 à 7 heures.
0,01	Survivent, reviennent à l'état normal après avoir présenté des phénomènes de parésie.

Ici encore, comme pour le chlorhydrate d'hydrastine, nous avons observé des phénomènes d'accumulation.

Avant de terminer ce chapitre, disons à propos de l'intoxication des grenouilles mises dans les solutions de chlorhydrate d'hydrastine ou d'hydrastinine, qu'il n'y a pas lieu de l'attribuer à l'absorption gastro-intestinale.

Du reste des expériences de contrôle absolument démonstratives à cet égard ont été instituées. Chez un certain nombre de grenouilles nous avons pratiqué après laparatomie, la ligature de l'œsophage et de la partie terminale de l'intestin. Ces grenouilles mises dans les solutions précitées avec des témoins n'ayant pas subi la ligature, sont mortes tout aussi rapidement que ces dernières.

Donc l'absorption gastro-intestinale ne détermine, ni n'accélère l'intoxication.

B. Expériences sur les mammifères.

Nous nous sommes adressé, dans le but de déterminer la toxicité des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine, aux sujets habituels des expériences de laboratoire, à savoir : aux cobayes, aux lapins et aux chiens.

La même différence de toxicité entre ces substances constatée chez les animaux à sang froid, a été démontrée pour les mammifères par MARFORI, FALCK, SERDZEFF, après injections intraveineuses ou hypodermiques. Pour déterminer la mort d'un mammifère dans un même espace de temps par l'hydrastine ou l'hydrastinine, il faut injecter une plus grande quantité d'hydrastine que d'hydrastinine. Injectées à doses mortelles mais égales, la mort sera déterminée plus rapidement par l'hydrastine que par l'hydrastinine. Ce sont là des conclusions qui ressortent également de nos expériences, mais nous n'y insistons pas. Disons que la dose mortelle en injection souscutanée est : de 0,20 cgr. par kilogr. pour l'hydrastine, de 0,30 à 0,35 cgr. par kilogr. pour l'hydrastinine.

CHAPITRE II.

Dans les expériences de ci-dessous que nous avons instituées chez les mammifères, les chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine ont été administrés d'une manière analogue à celle usitée chez l'homme, c'est-à-dire à doses fractionnées, données durant des semaines.

Pour juger de l'influence de ces substances sur la nutrition des animaux, nous avons noté d'une part les ingesta, et d'autre part parmi les egesta les matières fécales et les urines.

C'est en nous basant sur les renseignements fournis par cette étude, que nous avons tâché de déterminer, point qui n'avait pas encore été examiné jusqu'ici, quel est l'état de la nutrition pendant l'administration journalière ou au cours de l'intoxication chronique par les préparations d'hydrastine ou d'hydrastinine.

A cet effet les animaux que nous destinions à nos expériences étaient soumis pendant 15 à 20 jours à un régime régulier.

L'analyse des urines était ensuite instituée pendant une huitaine de jours avant l'administration de l'hydrastine ou de l'hydrastinine.

La densité des urines était prise au moyen du densimètre de Reichmann; les chlorures furent dosés par la méthode de Mohr; les phosphates par la méthode au nitrate d'urane.

Pour le dosage de l'urée nous nous sommes servi de la méthode à l'hypobromite.

Disons qu'aux cobayes, les chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine ont été administrés en pilules; aux lapins sous forme de pilules, par la sonde stomacale et en injections souscutanées; aux chiens seulement par cette dernière voie.

Le nombre des lapins, des chiens et des cobayes que nous avons ainsi soumis à l'intoxication subaiguë par les deux substances précitées, et dont nous avons ainsi établi le bilan des egesta urinaires est assez considérable, aussi nous bornerons-nous à résumer nos principales expériences tout en les commentant.

Dans les tableaux synoptiques qui suivent nous prenons les différentes moyennes avant et pendant l'administration des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine.

A. Expériences avec le chlorhydrate d'hydrastine.

EXPÉRIENCE I. — *Cobaye.*

Administration journalière de 0,20 cgr. de chlorhydrate hydrastine en pilules.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	de NaCl	de P_2O_5	
30 mars au 3 avril	812		0,234	0,130	0,044	
4 avril » 8 »	774.786		0,251	0,112	0,042	
9 » » 13 »	782.802		0,170	0,112	0,049	
14 » » 18 »	807.810	33	0,225	0,099	0,049	
19 » » 23 »	822.823	46	0,304	0,107	0,045	5 × 0,20 = 1,00
24 » » 28 »	820.832	32	0,270	0,126	0,037	» = »
29 » » 3 mai.	820.800	26	0,250	0,104	0,046	» = »
4 » » 8 »	812.794	28	0,274	0,110	0,050	» = »
9 » » 13 »	790.832	24	0,276	0,084	0,041	» = »
14 » » 18 »	802.770	18	0,298	0,047	0,030	» = »

Comme ce résumé le démontre le cobaye recevant journellement 0,2 gr. de chlorhydrate d'hydrastine, soit 0,25 gr. par kilogr. d'animal, n'avait encore perdu qu'une fraction minime de son poids après 30 jours.

Conséquemment l'élimination de l'urine et des substances solides qu'elle contient n'avait pas non plus augmentée de façon sensible.

EXPÉRIENCE II. — *Lapin.*

Ce lapin reçoit durant 9 jours sous forme de pilules 0,25 gr. de chlorhydrate d'hydrastine, plus tard 0,20 cgr. par jour.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
8 au 12 nov. 1893	2317-2230	130	1,940	0,224	0,162	5 X 0,25 = 1,25
13 » 17 » »	2232-2260	127	1,793	0,129	0,045	» = 1,20
18 » 22 » »	2222-2175	96	1,343	0,182	0,043	5 X 0,20 = 1,00
23 » 27 » »	2223-2163	130	2,399	0,213	0,124	» = 1,00
28 » 2 déc. »	2129-2120	118	2,154	0,276	0,176	3 X » = 0,60
3 » 7 » »	2153-2060	128	2,549	0,258	0,274	5 X » = 1,00
8 » 12 » »	2224-2220	136	2,186	0,307	0,399	» = 1,00
12 » 17 » »	2150-2122	151	1,722	0,424	0,346	4 X » = 0,80
18 » 22 » »	2120-2139	124	1,366	0,337	0,270	5 X » = 1,00
23 » 27 » »	2082-2115	142	1,778	0,355	0,402	» = 1,00
28 » 1 janv. 1894	2026-2042	101	1,428	0,251	0,260	4 X » = 0,80
2 » 6 » »	2067-2070	124	1,731	0,352	0,422	5 X » = 1,00
7 » 17 » »	2020-2036	118	1,544	0,399	0,313	Rien
18 » 22 » »	2027-2030	97	1,172	0,295	0,184	0,50 (1) } 1,00 (2) } = 1,50
23 » 27 » »	2005-1950	106	1.957	0,411	0,225	1,50 (3)

(1) Le 18 janv.. — (2) Le 22. — (3) Le 25.

Par conséquent du 8 novembre au 6 janvier ce lapin ayant reçu chaque jour 0,2 gr. d'hydrastine au total de 12,65 gr. n'avait perdu en poids qu'environ 200 gr. et la suspension pendant 10 jours de l'administration de la substance ne fut accompagnée que d'une modification minime de poids ou d'élimination urinaire. Cette administration prolongée durant 60 jours, démontre qu'il n'y a pas d'accumulation d'hydrastine dans l'organisme du lapin. L'administration de doses massives 0,50 à 1 gr. à 4 jours d'intervalle ne détermina aucun changement bien sensible dans

l'élimination de l'urine. Par conséquent, la circulation de l'hydrastine dans l'organisme n'a pas d'influence sensible sur l'assimilation et la désassimilation.

C'est ce que démontreront encore des expériences ultérieures.

EXPÉRIENCE III. — *Lapin.*

Le chlorhydrate d'hydrastine est administré en pilules le 1er jour à dose de 0,10 gr. et en augmentant ensuite d'un décigramme par jour.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE Nacl	DE P_2O_5	
23 nov. au 27 nov.	2810-2710	129	1,946	0,240	0,036	
28 » » 2 déc.	2725-2665	109	1,951	0,293	0,093	0,10-0,40 = 1,00
3 » » 7 »	2688-2713	130	1,928	0,262	0,469	0,50-0,00 = 2,60
8 » » 12 »	2690-2657	126	2,036	0,483	0,419	0,90-1,30 = 5,30
13 » » 17 »	2562-2533	130	1,672	0,449	0.286	1,40-1,70 = 6,20
18 » » 22 »	2558-2562	114	1,396	0,305	0.282	1,80-2,20 = 10,0
23 » » 27 »	2565-2395	101	1,542	0,324	0,443	2,20-2,60 = 7,30
28 » » 1 janv.	2451-2471	117	1,822	0,257	0,305	
2 » » 6 »	2513-2454	112	1,566	0,343	0,351	
7 » » 11 »	2466-2435	116	1,571	0,444	0,230	
12 » » 15 »	2460-2385					0,50(1) 1.00(2) 1,50(3) } 3,00

(1) Le 12. — (2) Le 13. — (3) Le 14.

Cette expérience est intéressante à divers points de vue, d'abord en ce qui regarde les doses administrées. On peut se convaincre qu'on a pu augmenter journellement la dose de 0,1 et atteindre par la suite la dose énorme de 2,6 gr. par jour sans provoquer, ni la mort ni aucun symptôme marqué d'intoxication, à part une légère diarrhée et de l'innappétence qui survient le 25 décembre après la dose de 2,6 gr.. Après une suspension de 17 jours l'administration du chlorhydrate d'hydrastine fut reprise et l'animal mourut le 3e jour à la suite de l'injection d'une dose de 1,50 gr., ce qui prouve d'une manière évidente que le lapin présente de l'accoutumance vis-à-vis de l'hydrastine. En ce qui concerne l'élimination de l'urée, du phosphore et des chlorures, il est à noter que loin d'augmenter sous l'influence de l'hydrastine, elle paraît diminuer.

EXPÉRIENCE IV. — *Lapin*.

Administration le 2 et le 12 du mois de février de 1,5o gr. de chlorhydrate d'hydrastine sous forme de pilule.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE TOTALE UNIQUE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
16 janv. au 22 janv.	3200-3255	108	1,208	0,251	0,205	
23 » » 27 »	3228-3228	111	1,513	9.274	0,228	
28 » » 1 févr.	3212-3135	110	1,721	0,348	0,240	
2 févr. » 6 »	3158-2997	83	1,441	0,295	0,140	1,5o gr.
7 » » 11 »	3081-3080	117	1,645	0,345	0,228	
12 » » 16 »	3078-2872	66	1,321	0,205	0,187	1,5o gr.
17 » » 21 »	2764-2605	63	1.682	0,332	0,180	
22 » » 26 »	2384-2300	66	1,938	0,174	0,104	
27 » » 3 mars	1975-1736	42	1,363	0,412	0,266	

Tandis que les lapins des expériences II et III ont succombé à bref délai par les doses de 1,5o gr., celles ci étant précédées de doses moins fortes; le lapin qui nous occupe n'a présenté après la première dose unique de 1,5 gr. qu'une intoxication peu grave et passagère et n'est mort à la suite de la seconde dose que 20 jours après l'administration, peut-être par suite des effets éloignés de l'intoxication.

Il résulte des expériences II, III et IV que l'hydrastine n'est pas éliminée de l'organisme après 24 heures et que si l'on répète les doses en déans cet espace de temps, il y a effet accumulatif et on peut voir survenir dans ces conditions une intoxication grave, même mortelle, par des doses qui données isolément ne détermineraient pas ces symptômes.

EXPÉRIENCE V. — *Lapin*.

Cette lapine pleine est soumise journellement du 12 mai au 2 juin à une injection de 0,08 cgr. de chlorhydrate d'hydrastine. Du 2 au 7 juin aux doses progressivement croissantes de 0,16, 0,18, 0,3o, 0,6o gr., voire 2,4o en injection.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNAL. TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
5 mai au 11 mai	2460-2496	69	1,080	0,138	0,146	
12 » » 16 »	2530-2570	67	0,985	0,125	0,115	5×0,08 = 0,40
17 » » 21 »	2550-2569	52	0.807	0.102	0,146	» = »
22 » » 26 »	2570-2457	86	1.274	0,245	0,191	» = »
27 » » 31 »	2457-2465	81	1,242	0,237	0,124	» = »
1 juin » 15 juin	2426-2447	68	1,128	0,202	0,194	1,74
6 » » 7 »	2412-2384					3,60

Il ressort de cette expérience que la dose de 0,08 gr. soit en moyenne 0,03 gr. par kilogr. en injection hypodermique, a été supportée pendant 20 jours sans provoquer de symptômes d'intoxication générale. Le poids est resté quasi le même, et l'élimination de l'urée a plutôt diminué. L'animal n'a présenté de véritable diarrhée que pendant un jour; pour le reste les selles ont été plus molles et peut être légèrement plus abondantes.

Relevons ici de façon particulière que le 11e jour de l'injection cette lapine pleine a mis bas des jeunes apparemment à terme; par conséquent cette dose relativement considérable comparée à celle qu'on a donnée à l'homme, n'est pas un emménagogue.

Puis, chose assez étonnante, administrée en injection hypodermique, l'hydrastine ne paraît pas plus toxique qu'après l'administration interne, puisque 1,20 gr. n'a pas provoqué d'intoxication aiguë et que la mort n'est survenue qu'après la dose de 2,40 gr. (Comparez cette expérience avec les expériences II et III).

Notons encore ici qu'à l'autopsie nous avons trouvé sous la peau les restes d'anciens abcès sous forme de taches blanchâtres, qu'en outre il y avait en certains endroits des adhérences entre la peau et les muscles. De là l'absorption ne s'est peut être pas faite régulièrement, et on s'expliquerait ainsi pourquoi l'hydrastine en injection n'est pas plus toxique qu'en administration par voie interne.

Abel (1) a signalé, notamment après l'injection souscutanée de sulfate d'hydrastinine des troubles trophiques au niveau des piqûres. Baumm (2) à propos de cette même substance, appelle également l'attention sur la persistance, après des mois, d'une zone infiltrée à l'endroit d'injection. Aussi Gottchalk (3) recommande-t-il d'injecter profondément dans la masse des muscles fessiers.

EXPÉRIENCE VI. — *Chien.*

Ce chien reçoit du 15 au 31 mai une injection quotidienne de 0,04 gr. de chlorhydrate d'hydrastine; du 1er au 5 juin des doses croissantes 0,08, 0,12, 0,16 gr. etc..

(1) Abel : Berlin. klin. Woch., 1892, n. 3.

(2) Baumm : *Hydrastinin in der III. Geburtsperiode*; Therap. Monatsh., 1891, S. 608.

(3) Gottschalk : *Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen*; Therap. Monatsh., 1892. S. 232.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
10 mai au 14 mai	2710-2628	107	1,706	0,563	0,467	
15 » » 19 »	2590-2534	116	1.819	0,826	0,492	5×0,04 = 020
20 » » 24 »	2327-2390	161	1,115	0,637	0,299	» = »
25 » » 29 »	2379-2330	86	1,257	0,778	0,248	» = »
30 » » 3 juin	2263-2348	108	1,224	1,013	0,385	0,36
4 juin » 5 »	2342-2279					1,16

De même que chez les lapins, nous voyons que ce chien a supporté durant 17 jours une injection de 0,04 gr. d'hydrastine, puis des doses croissantes de jour en jour jusqu'à 0,16 gr. sans présenter de modifications notables en poids, ni une augmentation de l'urée ou du phosphore et qu'il n'a succombé qu'à la suite de 1 gr.. Toutefois, il n'en est pas toujours ainsi; le chien de l'expérience VII nous en donne un exemple, puisqu'il est mort rapidement à la suite de l'injection journalière de 0,05 de chlorhydrate d'hydrastine.

EXPÉRIENCE VII. – *Chien.*

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
21 mai au 25 mai	2430 2250	49	1,459	0.678	0,310	
26 » » 30 »	2231-2174	48	1,914	0,658	0,339	0,25
31 » » 4 juin	2103-1850					0,25

Ici encore, comme chez le lapin, nous avons constaté à l'autopsie une infiltration de la peau au niveau des endroits où les injections ont été faites.

La dose de chlorhydrate d'hydrastine qu'on recommande chez l'homme (1) est de 0,05 toutes les 2 à 4 heures; soit en 24 heures 0,3 gr..

Si à poids égal l'homme présentait vis à vis de ce médicament une résistance proportionnelle à celle du lapin, il pourrait prendre impunément un décigramme par kilogr., soit 6 gr. pour un individu de 60 kilogr., ce qui évidemment n'est pas le cas.

Nous reviendrons plus loin sur ce fait.

(1) MAYS : *The physiological and therapeutic action of hydrastin*; The therapeutic Gazette, 1886, p. 294.

B. Chlorhydrate d'hydrastinine.

EXPÉRIENCE VIII. — *Cobaye.*

Ce cobaye reçoit journellement 0,20 gr. de chlorhydrate d'hydrastinine en pilules.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
30 mars au 3 avr.	685-685	22	0,133	0,062	0,027	
4 avril » 8 »	674-683	20	0,167	0,070	0,030	
9 » » 13 »	680-712	20	0,163	0,054	0,036	
14 » » 18 »	710-710	25	0,164	0,063	0,045	
(1) 19 » » 23 »	718-695	32	0,221	0,082	0,071	5 × 0,2 = 1
24 » » 28 »	703-690	17	0,145	0 078	0,021	» = 1
29 » » 3 mai	690-681	23	0 218	0,112	0,016	» = 1
4 mai » 8 »	680-630	11	0,155	0,055	0,010	» = 1
9 » » 22 »	617-362					» = 2,60

(1) Du 19 au 21 mai ne mange plus.

La dose journalière de 0.2 a donc déterminé la mort au bout de 32 jours, au milieu d'un amaigrissement très considérable.

Si l'on compare cette expérience avec l'expérience correspondante pour l'hydrastine, on voit que l'hydrastinine s'est montrée chez ce cobaye plus toxique que l'hydrastine ; qu'elle a provoqué en outre des troubles digestifs.

EXPÉRIENCE IX. — *Lapin.*

Ce lapin reçoit tous les jours sous forme de pilules du 8 au 16 novembre 0,25 gr., du 17 novembre 1893 au 6 janvier 1894, 0,20 gr. de chlorhydrate d'hydrastinine. Le 18 janvier l'animal reçoit 0,5 gr., le 22 janvier 1 gramme, le 26 janvier 1,50 gr. et le 31 janvier 2 gr. de la même substance et sous la même forme.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
1 nov. au 7 nov.	2620-2643					
8 » » 12 »	2580-2672	147	1,882	0,264	0 080	5 × 0,25 = 1,25
13 » » 17 »	2556-2688	105	1,882	0,120	0,048	» = 1.25
18 » » 22 »	2685-2606	111	1,777	0.256	0,139	5 × 0.20 = 1,00
23 » » 27 »	2622-2629	105	1,892	0.220	0.040	» = 1.00
28 » » 2 déc.	2687-2584	119	1,799	0,251	0.088	3 × » = 0,60
3 » » 7 »	2654-2675	126	1,873	0,246	0,305	5 × » = 1,00
8 » » 12 »	2708-2740	136	2,178	0,306	0,488	» = 1,00
13 » » 17 »	2640-2782	128	1,630	0,281	0,293	4 × » = 0,80
18 » » 22 »	2690 2770	126	1,308	0,281	0,248	5 × » = 1.00
22 » » 27 »	2710-2634	115	1.247	0,359	0.264	» = 1.00
28 » » 1 janv.	2755-2726	123	1,647	0.200	0.289	4 × » = 0,80
2 janv. » 6 »	2788-2767	117	1,513	0,300	0 270	5 × » = 1,00
7 » » 11 »	2822-2769	128	1,721	0.416	0,342	Rien
12 » » 16 »	2775-2848	131	1,629	0,407	0,403	
17 » » 21 »	2764-2893	116	1,131	0,280	0.237	2 × 0,5 = 1
22 » » 26 »	2808-2824	132	1,006	0,391	0.281	1,5
27 » » 31 »	2830-2591	97	1,531	0,427	0,212	2,0

A partir du 28 janvier se manifestent des troubles du côté des voies digestives.

Cette expérience nous montre qu'on peut donner journellement 0,2 à 0,25 gr. d'hydrastinine pendant 2 mois consécutivement sans provoquer la moindre altération dans n'importe quelle fonction de l'organisme du lapin.

Si nous transférons ce résultat sur l'homme on arrive de même que pour l'hydrastine qu'on pourrait la donner journellement à dose d'environ 6 grammes dans cet espace de temps sans le moindre inconvénient. Les phénomènes d'intoxication par l'hydrastinine ne sont survenus qu'à la dose de 1,5 gr.; la diminution rapide en poids s'explique par l'inappétence, qui ne s'est toutefois manifestée que tardivement (le 28 janvier).

EXPÉRIENCE X. — *Lapin.*

Le chlorhydrate d'hydrastinine est administré en pilules à dose massive, mais à intervalle, de 1 gr. à 1,60 gr.. Le 19 mai le lapin reçoit 1,30 gr. par la sonde stomacale, et à partir de ce moment se déclarent des troubles digestifs, le 26 mai il reçoit 1,25 gr. par la même voie, et meurt à la suite de cette dose.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE UNIQUE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
12 févr. au 13 févr.	3240-2308	86	0,854	0,264	0,150	
14 » » 18 »	2350-2303	81	0.970	0,276	0,162	1 gr. (14/2)
19 » » 23 »	2362-2118	51	1,173	0,239	0,219	
24 » » 28 »	2070-2883	61	0,980	0,142	0,125	
1 mars » 5 mars	2316 2232	55	0,900	0.247	0,081	
6 » » 11 »	2314-2370	63	0,797	0,221	0,113	» (7/3)
12 » » 20 »	2340-2416	101	0,944	0,268	0,143	» (15/3)
21 » » 25 »	2422-2458	106	0,895	0,268	0,167	
26 » » 2 avril	2472-2508	94	0,770	0,275	0,152	» (29/5)
3 avril » 7 »	2553 2554	107	0,845	0.264	0,202	
8 » » 12 »	2580-2590	102	0,920	0,250	0 238	» (11/4)
13 » » 17 »	2558-2668	90	1,067	0,195	0,195	
18 » » 22 »	2628-2670	100	0,843	0.290	0.105	» (18/4)
23 » » 27 »	2690 2700	95	0,748	0,277	0,271	
28 » » 2 mai	2720-2737	94	0,838	0,188	0,178	» (28/4)
3 mai » 9 »	2717-2755	101	0,906	0,261	0,151	1,2 gr. (5/5) 1,4 gr. (9/5)
10 » » 14 »	2755-2810	112	1,154	0,420	0,140	1,4 gr. (12/5)
15 » » 19 »	2760-2700	85	1,503	0,244	0,239	1,6 gr. 1,3 gr. (16/5)
20 » » 24 »	2650 2433	67	1,315	0,168	0 145	1,25 gr. p. sonde stomac.
25 » » 27 »	2480 2420					

Il ressort manifestement de cette expérience que le chlorhydrate d'hydrastinine peut être administré en pilules de 0,1 jusqu'à concurrence de 1,6 gr. pour une dose unique, mais espacée, sans provoquer le moindre symptôme d'intoxication. Tandis qu'une dose inférieure (1,3) provoque de l'inappétence et consécutivement une diminution en poids et que cette même dose répétée (1,25) détermine la mort.

C'est là un exemple évident de l'action toxique différente d'une même substance administrée par la même voie, mais sous des formes différentes.

EXPÉRIENCE XI. — *Lapin.*

Le lapin XI reçoit journellement en pilules 0,20 cgr. de chlorhydrate d'hydrastinine. Le 5 et 7 mai 0,70 et 0,90 gr. en solution au moyen de la sonde stomacale.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
6 févr. au 10 févr.	2480-2421	64	0 689	0,127	0,121	
11 » » 15 »	2406-2380	64	0,629	0,159	0,121	
16 » » 20 »	2580-2446	73	0,571	0,203	0,139	5 × 0,2 = 1,00
21 » » 25 »	2460-2520	83	0,987	0,257	0 197	» = »
26 » » 2 mars	2563-2523	105	1,047	0.387	0,205	» = »
3 » » 7 »	2514-2480	94	1,117	0,370	0,181	» = »
8 » » 12 »	2420 2458	103	1,403	0,304	0,200	2 × » = 0.40
13 » » 17 »	2430-2472	103	1,182	0,320	0,226	5 × » = 1,00
18 » » 22 »	2443-2480	97	1,086	0,246	0,150	» = »
23 » » 27 »	2500-2532	102	1,058	0,275	0.242	» = »
28 » » 1 avril	2534-2532	91	1,079	0,246	0,181	0,20
2 avril » 6 »	2556-2593	110	0,896	0,306	0,310	rien
7 » » 11 »	2605-2625	118	1,342	0,326	0,506	»
13 » » 16 »	2620 2660	99	1.031	0,308	0.278	»
17 » » 21 »	2645-2680	101	1,033	0,237	0,251	»
22 » » 26 »	2685-2680	91	0,995	0,236	0.185	»
27 » » 1 mars	2690-2683	74	0.737	0,197	0.175	»
2 mars » 6 »	2670-2610	105	0,970	0,436	0,184	0.70, 0,60

Cette expérience analogue à l'expérience II confirme absolument les conclusions que nous tirions de cette dernière. Celle-ci, comme la précédente, où le chlorhydrate d'hydrastinine a été administré en dernier lieu par la sonde stomacale, démontre la toxicité des substances données par cette voie.

EXPÉRIENCE XII. — *Lapin.*

Cette lapine pleine reçoit du 12 mai au 1er juin une injection journalière de 0,08 gr. de chlorhydrate d'hydrastinine. Du 2 au 6 juin des doses progressivement croissantes de 0,15, 0,30 gr. à 4 gr..

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
7 mai au 11 mai	2354-2477	68	1,270	0,109	0,162	
12 » » 16 »	2484-2443	40	0,617	0,116	0,117	5 × 0,08 = 0,4
17 » » 21 »	2393-2350	9	0,362	0,074	0,014	» = »
(1)22 » » 27 »	2300-2000	23	1,047	0,083	0,040	» = »
28 » » 1 juin	2056-2184	28	1,000	0,115	0,089	» = »
2 » » 6 »	2240-2010	67	1,160	0,374	0'123	0,15-4 gr. = 6,41

(1) Met bas le 22 mai des jeunes à terme.

De même que pour l'hydrastine nous voyons donc que l'hydrastinine n'est pas un emménagogue alors même qu'elle est injectée à doses supérieures à celles recommandées chez l'homme.

On voit ici également que l'hydrastinine en injection hypodermique n'est pas plus toxique que lors de son administration interne.

EXPÉRIENCE XIII. — *Chien.*

Injection journalière de 0,04 gr. de chlorhydrate d'hydrastinine du 17 mai au 1er juin. Du 2 au 5 juin, des doses progressivement croissantes, 0,10 à 0,80 gr.. A noter qu'à partir du 31 mai le chien laisse une partie de sa ration.

DATE	POIDS	MOYENNE PAR JOUR				DOSE JOURNALIÈRE TOTALE
		D'URINE	D'URÉE	DE NaCl	DE P_2O_5	
14 mai au 16 mai	1877-1833	35	0,849	0,602	0,238	
17 » » 21 »	1900-1810	46	1,175	0.464	0,240	5 × 0,04 = 0,2
22 » » 26 »	1780-1718	39	1,292	0,200	0,252	5 × 0.04 = 0,2
27 » » 31 »	1760-1530	22	0,423	0,295	0,073	5 × 0,05 = 0,25
1 juin » 5 juin	1480-1550	25	0,666	0,215	0,155	1,55

Nous voyons d'après cette expérience que l'injection hypodermique de 0,04 gr. détermine une diminution assez notable en poids et que l'animal mourut à la suite des doses progressives n'allant que jusque 0,08 gr.. Si l'on compare ce résultat avec celui obtenu chez les lapins à différentes reprises, surtout chez le lapin de l'expérience V, il en ressort manifestement que l'hydrastinine est relativement plus toxique chez le chien que chez le lapin. Aussi est-il à peine besoin de faire remarquer qu'on peut bien calculer d'après le poids des différentes espèces d'animaux la dose toxique respective, et en déduire la dose toxique ou médicinale éventuelle chez l'homme, mais que c'est l'expérience chez l'homme même qui doit préciser en dernier ressort la dose non toxique.

EXPÉRIENCE XIV. — *Chien*.

Injection journalière de 0,10 gr. de chlorhydrate d'hydrastinine.

DATE	POIDS	URINES	DENSITÉ	URÉE		NaCl		P_2O_5		DOSES	OBSERVATIONS
				0/00	par jour	0/00	par jour	0/00	par jour		
1894											
22 mai	3080	73	1052	33,423	2,409	19.4	1,316	12,1	0,883		
23 »	2993	44		24.638	1,056	12,0	0.145	3,3	0,538		
24 »	2940	61		54,241	3,294	9.0	0,549	10,5	0,641		
25 »	2817	36		6,534	0,216	20,5	0,738	9.0	0,032		
Moyenne		54		29.709	0.244	15,2	0,524	8,7	0.687		
26 »	2670	60		42,721	2,520	5,8	0,348	7,5	0.450	0,10 gr.	
27 »	2620	34		80,416	2,720	6,6	0,224	10,9	0,371	»	
28 »	2765	23	1076	47.747	1,081	4.0	0,092	6,6	0,152	»	n'a pas mangé, incordination des mouvements
29 »	2530	15		55,286	0.825	7.0	0,105	4.0	0,060	»	les phénomènes toxiques deviennent plus intenses, vers 11 h. l'anim. meurt
Moyenne		33		56,292	1,787	5,9	0,258	7,3	0,192		

Il suffit d'y jeter un coup d'œil pour être convaincu de la toxicité plus grande de l'hydrastinine chez le chien; nous avons observé dans le même sens un fait analogue pour l'hydrastine.

Si nous analysons à présent de plus près nos expériences, nous voyons que la dose mortelle moyenne par voie interne (pilules) est pour un lapin de 3 kilogr. de 1,50 gr. de chlorhydrate d'hydrastine et de 2 gr. de chlorhydrate d'hydrastinine.

Administrée journellement à dose de 0,10 à 0,25 gr. par kilogr., donc à dose égale à celle administrée chez l'homme, nous voyons que l'hydrastine, pas plus que l'hydrastinine, ne provoque après 30 à 60 jours d'administration aucun symptôme d'intoxication; cela ressort des expériences sur les deux cobayes et les lapins des expériences II et XI.

En effet, nous ne voyons pas ici, comme chez la grenouille, malgré 4 à 8 semaines d'administration du médicament, se produire d'*action accumulative.*

Si nous examinons à présent comment se comportent les animaux sous l'influence d'injections souscutanées de ces mêmes substances, nous voyons que l'injection souscutanée de 0,08 gr. de chlorhydrate d'hydrastine durant 21 jours chez le lapin de l'expérience V et de 0,04 gr. pendant 17 jours chez le chien de l'expérience VI, ne produisent aucun symptôme d'intoxication.

Des expériences instituées dans les mêmes conditions chez le lapin de l'expérience XII et le chien de l'expérience XIII prouvent le même fait en faveur de l'hydrastinine.

Ces diverses expériences montrent que loin de survenir de l'accumulation, il existe de l'*accoutumance* vis à vis de ces substances; ce que le lapin de l'expérience III confirme d'une façon péremptoire.

Le chlorhydrate d'hydrastine lui est, en effet, administré d'abord à dose de 0,10 gr., pour atteindre en 26 jours, par augmentation journalière croissante, la quantité énorme de 2,60 gr. pour une dose unique, et malgré cela le lapin ne semblait nullement s'en être ressenti, et nous n'avons vu survenir aucun symptôme d'intoxication.

Notons ici qu'administrés directement *à dose massive*, les chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine déterminent promptement la mort au milieu de phénomènes d'intoxication ; tel le lapin de l'expérience II à la suite d'ingestion de 1,50 gr. de chlorhydrate d'hydrastine et le lapin de expérience IX par une dose de 2 gr.

La même chose a été constatée pour les injections souscutanées ; remarquons toutefois que le chien, comme Marfori l'avait déjà fait remarquer, offre beaucoup moins de résistance que le lapin vis-à-vis de l'action des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine.

C'est ainsi qu'à poids égal la moitié de la dose administrée impunément chez le lapin est suffisante pour provoquer chez le chien l'éclosion de phénomènes toxiques, menant à la mort.

Sans nous arrêter à la différence qui existe entre l'action de l'hydrastine et de l'hydrastinine, relevons tout au moins le fait déjà signalé par Marfori, Falck, etc. et que nous avons observé d'une manière constante, à savoir que l'hydrastine est un poison tétanisant, tandis que l'hydrastinine détermine d'emblée la paralysie.

D'après les expériences de Fellner et Shiwopizeff l'extrait d'hydrastis canadensis provoquerait des contractions utérines rythmiques ; tout comme l'hydrastinine en déterminerait pour Mays, Fellner, Pellacani, Slavatinsky et Serdzeff.

L'hydrastinine d'après Archangelsky provoquerait des contractions utérines à dose de 0,02 gr. par kilogr. d'animal, de fortes doses provoqueraient l'accouchement prématuré.

Pour nous l'hydrastine, pas plus que l'hydrastinine, n'est un emménagogue, d'accord en cela avec von Bunge. En effet administrées, par exemple journellement à la dose de 0,04 gr. par kilogr., nous n'avons jamais vu survenir ni contraction utérine, ni accouchement prématuré tant chez les nombreuses femelles de lapins que de chiens; alors que Archangelsky parle seulement d'une dose de 0,02 gr. par kilogr.. Chez les lapins V et XII où les chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine ont été injectés à doses de 0,08 gr. durant 11 à 18 jours nous n'avons provoqué rien d'anormal ; ces femelles pleines sont parvenues sans accidents au terme de la portée et ont mis bas des jeunes normaux.

Au reste d'après les observations de Czempin (1), Gottschalk (2) et Baumm (3), l'hydrastinine chez la femme n'influencerait nullement les contractions utérines, ni les pertes au cours de la délivrance, tandis que Falk (4) Kallmorgen (5) signalent des tranchées utérines chez la femme soumise au traitement par l'hydrastine.

Avant de terminer, notons encore ici une modification des échanges organiques incidemment observée chez les lapines pleines, et appelons d'une manière particulière l'attention sur les deux tableaux qui suivent.

(1) Czempin : *Ueber die Anwendung von Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen*; Centralbl. f. Gynäkol., 1891, n° 45.

(2) Gottschalk : *Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen*; Central. f. Gynäkol., 1891, n° 49.

(3) Baumm : Loc. cit..

(4) Falk : Loc. cit..

(5) Kallmorgen : *Semaine médicale*, 1894, n° 30, p. 118.

EXPÉRIENCE XV. — *Lapine pleine de l'expérience V.*

DATE	POIDS	QUANTITÉS fèces	QUANTITÉS urine	DENSITÉ	URÉE o/oo	URÉE par jour	NaCl o/oo	NaCl par jour	P_2O_5 o/oo	P_2O_5 par jour	DOSES	OBSERVATIONS
1894												
5 mai	2460	16	33		31,633	1,040	1,8	0,059	4,9	0,161		
6 »	2370	36	37		28,396	1,050	4,0	0,148	2,8	0,103		
7 »	2448	18	40		25,130	1,000	0,8	0,032	2,2	0,088		
8 »	2520	26	82	1024	15,833	1,230	2,0	0,164	1,3	0,107		
9 »	2518	26	63		15,078	0,945	4,0	0,250	1,9	0,120		
10 »	2555	34	62		17,591	1,054	2,2	0,136	2,0	0,124		
11 »	2496	23	97		13,319	1,261	1,8	0,175	2,3	0,323		
Moyenne			55			1,080		0,138		0,146		
12 »	2530	33	56		13,319	0,728	0,8	0,045	2,6	0,146	0,08 gr.	
13 »	2462	33	70	1031	20,104	1,400	2,7	0,054	1,4	0,028	»	
14 »	2517	20	64		9,047	0,576	2,6	0,166	1,6	0,102	»	
15 »	2564	27	84		15,078	1,260	2,0	0,168	2,5	0,206	»	
16 »	2570	19	60		16,585	0,960	3,2	0,192	1,6	0,096	»	
Moyenne			67			0 985		0,125		0,115		
17 »	2550	18	56		12,964	0,672	1,4	0,078	2,4	0,344	»	
18 »	2543	23	64		15,078	0,960	2.4	0,154	2,5	0,160	»	
19 »	2478	16	55		17,591	0,935	2,8	0.154	2,2	0,121	»	
20 »	2555	32	50		15,833	0,750	1,8	0,090	1,5	0.075	»	
21 »	2569	12	36		20,104	0,720	1,8	0,036	1,6	0,032	»	
Moyenne			52			0,807		0,102		0,146		
22 »	2570	32	61		20,376	0,720	2,6	0,159	1,8	0,110	»	a mis bas des jeunes à terme; urines sanguinolentes.
23 »	2462	12	77	1028	20,857	1,540	4 4	0,339	2,0	0,154	»	
24 »	2444	16	124	1023	13.319	1,612	3,4	0,422	1.8	0,223	»	
25 »	2460	29	72	1027	18,345	1,296	1.4	0,101	3,3	0,238	»	
26 »	2457	24	100	1026	13,319	1,300	2,4	0,204	2.3	0,230	»	
Moyenne			93			1,274		0,245		0,191		
27 »	2437	34	107		13,821	1,391	2,8	0,300	0,8	0,086	»	
28 »	2418	17	57		17.591	0,969	2,2	0,125	2,5	0,143	»	
29 »	2461	21	109	1019	10.052	1,090	3,0	0,327	1,3	0,142	»	
30 »	2462	32	64	1020	15,078	0.960	3,2	0,215	1,4	0,090	»	
31 »	2465	19	130	1024	10,052	1,800	3,2	0,426	1,3	0,169	»	
Moyenne			93			1,242		0,237		0,124		
1 juin	2426	31	57	1030	20,104	1.140	3,4	0,194	3,6	0,205	»	
2 »	2469	22	97	1032	12,565	1,164	2,6	0,252	2,8	0,272	0,16	
3 »	2487	81	66	1033	20,104	1,320	2,6	0,172	2,6	0,172	0,30	
4 »	2510	44	62	1052	17,591	1,054	2,8	0,174	2.8	0,174	0,60	
5 »	2447	22	60	1042	16,335	0,960	3,6	0,216	2,4	0,144	0,60/10 cc. H_2O	
Moyenne			60			1,128		0,202		0,194		
6 »	2412	17	30	1022	12,565	0,360	3,0	0,090	0,5	0,015	1,20/20 »	
7 »	2384	17	35	1037	42,721	1,470	8,0	0,280	3,5	0,123	2,40/30 »	

EXPÉRIENCE XVI. — *Lapine pleine de l'expérience XII.*

DATE	POIDS	QUANTITÉS fèces	QUANTITÉS urine	DENSITÉ	URÉE 0,00	URÉE par jour	NaCl 0/00	NaCl par jour	P_2O_5 0,00	P_2O_5 par jour	DOSES	OBSERVATIONS
1894												
7 mai	2354	34	59		45,987	2,640	2,2	0,129	3,5	0,206		
8 »	2412	29	80		11,309	0,880	1,6	0,128	1,7	0,156		
9 »	2464	22	76		13,319	0,988	1,6	0,122	2.5	0,190		
10 »	2480	27	82		12,565	0,984	1,4	0.115	1,8	0 188		
11 »	2477	31	43		20,104	0,860	1,6	0,052	3,6	0.072		
Moyenne			28			1,270		0,109		0,162		
12 »	2484	37	60		10,052	0,600	2,0	0,120	2,7	0,162	0 08 gr.	
13 »	2438	30	41		18,345	0,738	3,0	0,125	2,0	0,082	»	
14 »	2480	24	36		18,345	0,828	2,8	0,129	2,6	0,120	»	
15 »	2448	23	33		21,993	0.693	3,6	0,119	2,6	0,186	»	
16 »	2443	22	22		19,099	0,428	4,0	0,088	1,7	0,037	»	
Moyenne			27			0,657		0,116		0,117		
17 »	2393	21	8		22,617	0,176	1,0	0,134	7,0	0.006	»	
18 »	2394	13	10		34,725	0,340	7,5	0,075	1,3	0,013	»	
19 »	2382	24	7		39,202	0,340	11,0	0.077	1,0	0,007	»	
20 »	2380	24	10		55'286	0,550	11,0	0,011	2,0	0.020	»	
21 »	2350	23	12		17,591	0,204	6,0	0,072	2,1	0,025	»	
Moyenne			21			0,362		0,074		0,014		
22 »	2300	26	37								»	l'animal a mis bas urines sanguinolentes
23 »	2146	19	29		67,951	1,943	6,2	0,180	4,7	0,136	»	
24 »	2110	32	11		55,286	0,605	18,0	0,020	2,5	0,028	»	
25 »	2097	17	17		90,468	1,530	6,0	0,010	10,0	0,017	»	
26 »	2042	27	5		65,334	0,325	19,0	0,095	2.0	0,010	»	
27 »	2000	26	16		52,773	0 832	13 0	0,108	6,0	0,010	»	
Moyenne			24			1,047		0,083		0,040		
28 »	2036	18	17		56,794	0,952	12,0	0,104	2,0	0,034	»	
29 »	2044	23	21	1078	46,742	0,966	8,0	0,168	4,5	0,095	»	
30 »	2060	14	20	1090	36,439	0,720	17.0	0.034	3,5	0.070	»	
31 »	2118	14	30		32,669	0,960	4,0	0,120	2,8	0,084	»	
1 juin	2184	20	50	1020	28,900	1,100	3,0	0,150	3,3	0,165	»	
Moyenne			17			1,000		0,115		0,089		
2 »	2240	28	163	1027	15,078	1,545	3,0	0,309	2,0	0,206	0,15 gr.	
3 »	2200	26	92	1029	17,591	1,564	4,4	0.405	1,5	0,138	0,30 gr.	
4 »	2200	30	56	1028	20,104	1,120	4,8	0.269	1,5	0,084	0,76 gr.	
5 »	2128	27	52	1045	20.104	1,040	12,0	0,624	3,3	0.172	1,20 gr.	
6 »	2010	27	33	1024	16,335	0,528	8,0	0,264	0,5	0,017	4gr/30 cc.	
Moyenne			28			1,160		0,374		0,123		

Ainsi qu'on peut le voir par l'examen de ces deux tableaux, les lapines pleines, mises en équilibre de nutrition, éliminent, à mesure qu'elles approchent du terme de leur portée, des quantités de moins en moins considérables d'urée, de chlorure et de phosphate; ce qui permet de conclure à une diminution de la désassimilation chez ces lapines, la mère restreint ses dépenses au profit des fœtus.

Déjà en 1888, REPREFF (1) publia des recherches intéressantes sur les échanges azotés durant la gestation chez le lapin, le chien, le cobaye et qui concordent avec nos observations : d'après lui les processus d'assimilation augmentent, tandis que les processus de désassimilation se restreignent.

En général, quel que soit le mode d'administration et la dose, fractionnée ou massive, nous voyons que celle-ci n'influence pas d'une façon sensible l'élimination ni de l'urine, ni des substances solides y renfermées.

Le poids, restant sensiblement le même, nous voyons que, loin d'augmenter, l'élimination de l'urée, des phosphates et des chlorures paraît plutôt diminuer; qu'à part de l'inappétence et une légère diarrhée, de fortes doses n'ont amené aucun trouble digestif grave, ni aucun symptôme d'intoxication.

Nous sommes amené de la sorte à formuler comme suit les résultats de nos recherches :

1° Contrairement à ce que nous avons constaté chez la grenouile, l'hydrastine pas plus que l'hydrastinine ne provoque d'accumulation chez les mammifères.

2° Au contraire, ces animaux présentent de l'accoutumance vis à vis de ces deux substances.

3° L'hydrastine pas plus que l'hydrastinine n'est un emménagogue.

4° Les animaux auxquels on donne des doses médicinales journalières, prennent leur ration en entier et au moins avec la même rapidité; le médicament n'a pas d'influence défavorable sur l'appétit, respectivement sur la digestion stomacale et intestinale.

5° Les selles conservent sous l'influence de ce traitement médicamenteux leurs caractères normaux, à part une coloration plus pâle; ces substances n'ont pas d'action irritante sur la muqueuse gastro-intestinale.

---

(1) REPREFF : *Ueber Stickstoffwechsel bei Gebärenden*. Zeitschr. f. Biolog., T. XXX, f. 3, S. 368.

6° Sous l'action de ces mêmes doses la composition de l'urine reste approximativement la même; il n'y a pas d'albuminurie : donc ces substances n'ont pas d'action manifeste sur les échanges intra-organiques, l'assimilation et la désassimilation; ce que démontre encore le poids de ces animaux, qui reste constant.

7° Des doses toxiques provoquent un certain degré d'inappétence, parfois de la diarrhée — pas d'albuminurie, mais une modification quantative ou qualitative de l'urine due surtout aux troubles digestifs.

8° Les lésions révélées par l'autopsie et l'examen microscopique à la suite d'intoxication chronique par l'hydrastine ou l'hydrastinine sont très peu importantes : pas de dégénérescence, pas d'altérations rénales ou autres, pas même de desquamation de la muqueuse stomacale ou intestinale, seulement une légère congestion du côté des viscères abdominaux.

Demandons-nous à présent sur quelle base expérimentale s'appuie l'emploi clinique de l'hydrastis et de ses principes actifs? comment agissent-ils?

Comme nous l'avons vu plus haut par les conclusions auxquelles sont arrivés les auteurs ayant expérimenté soit l'extrait d'hydrastis, soit l'hydrastine, soit l'hydrastinine, le mode d'action de ce médicament est loin d'être connu.

En admettant les données de Falck (1) et Marfori (2) l'hydrastine en vertu de son pouvoir vasoconstricteur, n'aurait non seulement une action favorable, spécifique sur les hémorrhagies utérines, mais encore sur les hémorrhagies d'autres organes, comme dans les cas d'hématémèses, épistaxis, etc.. De plus parmi les cliniciens qui se sont servis de l'hydrastis la plupart comme Hale (3), Freeman et Newton (4), Rutherford (5), Schatz (6), Mendes de Léon (7), Chrobak (8), Fuchs (9), etc.

---

(1) Falck : Loc. cit.

(2) Marfori : Loc. cit.

(3) Hale : *Lloyd's drugs and medicines of North America*; 1884-1885.

(4) Freeman and Newton : Eklektiker medical Journal, 1854.

(5) Rutherford : Loc. cit.

(6) Schatz : *Ueber die Anwendung von Hydrastis canadensis in der Gynäkol.*; Centralbl. f. Gynäkol., 1883.

(7) Mendes de Léon : *Medicament. Therapie bei Uterusblutungen*; Arch. für Gynäk., 26, 1885.

(8) Chrobak : *Ueber die gynäkolog. Anwendung der Hydrastis canadensis*; Wiener med. Blätter, 1884.

(9) Fuchs : *Zur Anwendung der Hydrastis canadensis*; Wien. med. Blätter, 1887.

s'accordent à lui reconnaître le rôle de tonique, de reconstituant; il influencerait d'une façon heureuse les fonctions digestives et ne provoquerait nullement de symptômes alarmants.

L'expérimentation (1) a démontré que l'hydrastine et l'hydrastinine relèvent la pression sanguine et rendent admissible l'hypothèse que ces médicaments agissent sur les hémorrhagies par vasoconstriction.

Nos expériences avec les chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine chez les animaux confirment l'innocuité de ces substances et l'absence de toute influence facheuse sur les échanges organiques; aussi nous actons, sans les expliquer pour le moment, les effets efficaces de l'hydrastis canadensis et de ses principes actifs dans certaines affections utérines ou annexielles principalement à forme hémorrhagique, de même que son action non défavorable sur la nutrition générale, et nous sommes en droit de dire avec SCHATZ (2) : « qu'on est arrivé aujourd'hui en gynécologie aux limites extrêmes des hardiesses opératoires compatibles avec la vie des malades, et qu'il convient d'accorder plus d'attention aux autres méthodes de traitement actuellement tombées en désuétude, et notamment au traitement médicamenteux proprement dit ».

Gand, 1 *février* 1895.

---

(1) Voir les expériences de MARFORI et FALCK, citées plus haut.

(2) SCHATZ : Loc. cit..

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A GAND.

Sur une infiltration spéciale des éléments parenchymateux du foie dans diverses conditions expérimentales,

PAR

le Dr A. VEREECKE,

ASSISTANT A L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Dans le présent travail, nous nous proposons d'exposer les principaux résultats de recherches que nous poursuivons depuis quelque temps dans le but d'élucider la nature, l'origine, le rôle et les conditions d'apparition d'une enclave protoplasmatique sinon nouvelle, du moins absolument insolite, dans les cellules hépatiques.

Comme on le verra d'ailleurs, nos expériences sont loin d'être terminées, et le dernier mot sur les faits que nous allons relater n'est pas près d'être dit ; néanmoins, les données que nous avons acquises forment un ensemble assez intéressant pour mériter l'attention des biologistes.

Vu l'état actuel de nos recherches, nous nous trouvons obligé de nous restreindre aux résultats principaux et les mieux fondés et de passer sous silence nombre de tentatives entreprises dans différentes directions, mais dont les conséquences présentent encore un caractère indécis ; nous nous bornerons à les indiquer à l'occasion.

On ne peut donc considérer ce qui va suivre que comme une communication préliminaire.

Les observations qui font l'objet de cette étude ne comportent rigoureusement aucun aperçu bibliographique.

A vrai dire, nous aurions pu esquisser l'histoire des dépôts et diverses enclaves dont les cellules hépatiques peuvent être le siège; à cet

effet, nous aurions pu puiser des documents dans les travaux des pathologistes, tels ceux de AFANASSIEW (1), PONFICK (2), QUINCKE (3), WORM-MÜLLER (4), PANUM (5), LESSER (6), HINDENLANG (7), KUNKEL (8), HOFFMANN et LANGERHANS (9), POPOFF (10), VON RECKLINGHAUSEN (11) etc., pour ne citer que les plus marquants. Nous avons préféré négliger pareil préambule à coup sûr peu utile puisque les faits signalés par ces auteurs n'offrent avec ceux que nous allons rapporter qu'un rapport éloigné. Cependant au cours de cette note, nous discutons la question de savoir s'il n'y a pas lieu de faire quelques rapprochements intéressants ou quelque distinction importante.

Il nous a paru utile de diviser ce travail en quatre parties :

a) La première sera consacrée à la description des éléments en question.

b) Dans la seconde, nous traiterons et de leur nature et de leur origine.

c) Dans la troisième, nous ferons connaître les différentes conditions dans lesquelles il nous a été possible de les observer.

d) Dans la dernière partie nous aborderons quelques questions générales au sujet de leur signification et de leur rôle pour autant que le permet l'état actuel de nos connaissances.

I.

Sphérules intracellulaires hépatiques.

Nous désignons provisoirement les éléments sur lesquels nous entendons appeler l'attention, sous le nom de ***sphérules intracellulaires hépatiques***, dénomination qui ne préjuge rien ni de leur nature ni de leur origine que nous aurons à établir dans la suite quand nous aurons suffisamment étudié leurs caractères.

---

(1) AFANASSIEW : Zeitschrift f. klin. Med., VI.

(2) PONFICK : Berl. klin. Wochenschr., 1877, 1883. — Virch. Arch., Bd 48.

(3) QUINCKE : Deutch. Arch. f. klin. Med., Bd 25, 27 u. 33.

(4) WORM-MÜLLER : Berichte d. sächs. Gesellsch., 1873, u. Transfus. u. Plethora, 1875.

(5) PANUM : Virch. Arch., Bd 27 u. 29

(6) LESSER : Bericht d. sächs. Gesellsch., 1874.

(7) HINDENLANG : Virch. Arch., Bd 79.

(8) KUNKEL : Virch. Arch., Bd 79 u. 81.

(9) HOFFMANN u. LANGERHANS : Virch. Arch., Bd 48.

(10) POPOFF : Virch. Arch., Bd 82.

(11) VON RECKLINGHAUSEN : Virch. Arch., Bd 28. — Wurzb. Verhandl., N. F. II., 1873. — VON RECKLINGHAUSEN und HOFFMANN : Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867.

Pour ne point encombrer notre description de répétitions fastidieuses, nous procéderons à leur analyse en glissant ici sur les conditions dans lesquelles on peut les observer, nous bornant à quelques indications indispensables.

Quiconque se propose de décrire un élément nouveau, doit s'attacher tout d'abord à en dresser un signalement conforme, le considérer sous toutes ses faces et, autant que possible, le poursuivre dans toutes ses transformations, afin de justifier les nom et signification qu'il croit pouvoir lui donner. Des méthodes de choix sont ici de rigueur. Nous avons cru indispensable de procéder préalablement à un exposé sommaire des nombreuses méthodes de recherches que nous avons suivies, tant pour permettre de nous contrôler que pour parer à toute critique lorsque nous chercherons à formuler des conclusions.

Méthodes suivies dans nos recherches.

Outre l'examen direct du foie à l'état frais, nous avons eu recours aux propriétés conservatrices de nombre de liqueurs fixatrices. Il importait, en effet, d'examiner les diverses manières de se comporter des éléments en question sous l'influence de divers réactifs. S'il est vrai qu'un bon fixateur permet à l'histologiste expérimenté de déceler la nature des éléments quelqu'importantes que soient parfois les modifications qu'ils aient subies, il n'en est pas moins incontestable que l'emploi exclusif d'un procédé, quelque irréprochable qu'il soit, laisse souvent des incertitudes regrettables. A côté de ses avantages, toute méthode présente ses inconvénients auxquels peut parer un examen comparé bien entendu. A cet effet, nous avons toujours soumis à l'examen un grand nombre de fragments pris en divers endroits de chaque lobe du foie; ces pièces enlevées tantôt à l'animal vivant, tantôt après la mort, ont été soumises le plus rapidement possible à l'action des liqueurs suivantes : *a*) Sublimé corrosif dissous à saturation dans une solution de chlorure de sodium à 5 o/oo. Dans ce réactif, un séjour de trois heures est déjà suffisant pour de petits fragments, surtout si l'on opère à la température de 37°; nous avons cependant trouvé avantage à les y laisser plus longtemps et ce de 12 à 24 heures. Après un court lavage à l'eau distillée, on soumet les fragments à l'alcool iodé. *b*) L'acide osmique à 2 o/o nous a rendu de très bons services. Petits fragments, séjour de 3 heures suffisant. *c*) La liqueur de Flemming et celle de Hermann sont des fixateurs de premier ordre; nous leur avons cependant trouvé certain inconvénient : spécialement pour le foie, parfois aussi pour d'autres organes,

la façon dont elles fixent les globules rouges n'est pas la même, ni d'un cas à un autre, ni même dans les divers points d'une même préparation. Un séjour de 5 à 6 jours au moins est très recommandable.

Après les modes de fixation dans lesquels on fait usage de l'acide osmique, qu'il s'agisse de l'acide osmique pur ou des liqueurs de FLEMMING ou de HERMANN, il est utile de faire passer les pièces dans l'acide pyroligneux pour assurer la réduction de l'acide osmique dans les tissus d'une façon plus générale et plus uniforme. Contrairement à la manière d'agir de maints histologistes qui ne soumettent les pièces à l'action du vinaigre de bois qu'après un lavage prolongé dans l'eau courante suivi de déshydratation par l'alcool, nous employons l'acide pyroligneux immédiatement après l'action des fixateurs à base d'acide osmique, nous bornant à un lavage préalable de quelques minutes dans l'eau distillée (1); ce procédé évite l'inconvénient de voir les fragments acquérir sous l'influence d'hydratation et de déshydratation successives une friabilité regrettable.

Ce mode de fixation fait nettement ressortir le protoplasme auquel il donne une teinte générale d'un gris foncé et détermine dans les éléments une différenciation si profonde de leurs parties constituantes, qu'une coloration n'est pas toujours nécessaire et qu'une coloration double est tout à fait superflue.

d) Nous avons été amené à faire usage de la méthode d'ALTMANN (2), méthode spéciale de fixation et de coloration.

Sans adhérer à la théorie de l'auteur et sans considérer sa méthode comme aussi spécifique qu'il la prétend être, nous connaissions par expérience la différenciation remarquable qu'elle produit dans le protoplasme des cellules glandulaires surtout.

Cette méthode d'ALTMANN n'étant pas encore généralement appliquée en histologie, nous pensons devoir donner quelques détails techniques.

Le mélange fixateur d'ALTMANN se compose de parties égales d'une solution de bichromate de potasse à 5 0/0 et d'acide osmique à 2 0/0. Les fragments de tissus qu'on y plonge doivent être assez petits; ils y séjournent, d'après les préceptes d'ALTMANN, pendant 24 heures; on les lave à l'eau courante puis on les déshydrate par l'alcool à concentration croissante et on enrobe dans la paraffine dissoute par le xylol.

---

(1) D'après les préceptes de MÄHRENTHAL, cité par BERN. RAWITZ : *Leitfaden für histologische Untersuchungen*, Iena, 1889.

(2) ALTMANN : *Stüdien über die Zelle*, Leipzig, 1886. — ALTMANN : *Die Elementarorganismen*, Leipzig, 1890.

Pour colorer les coupes collées sur porte-objet, après les avoir libérées de la paraffine par le xylol et chassé le xylol par l'alcool, on les recouvre d'une solution de fuchsine acide à 20 o/o dans l'eau saturée d'aniline; on chauffe prudemment le porte-objet à la flamme jusqu'à ce que la solution colorante dégage des vapeurs. On laisse refroidir puis on lave avec une solution concentrée d'acide picrique dans l'alcool absolu, étendue ensuite de 2 fois son volume d'eau; on peut aussi pour accélérer la décoloration employer cette solution à chaud ou chauffer légèrement le porte-objet. Le résultat à atteindre est celui dans lequel les granules seuls sont colorés, le reste gardant une teinte jaunâtre.

Pour arriver à la confection de préparations réussies, on ne peut rien préciser ni sur le temps de la coloration ni sur celui de la décoloration; ces procédés demandent une certaine expérience; il est très facile du reste de suivre la marche de la décoloration au microscope à un grossissement faible; on évite ainsi de dépasser le but.

e) Quoique la fixation par l'alcool absolu ne soit pas très propre à faire ressortir la fine structure des éléments anatomiques (pour les glandes surtout), elle est très avantageuse pour préparer des coupes minces sur lesquelles on désire faire agir des réactifs microchimiques. Nous en avons pu tirer meilleur parti que de coupes faites au microtome à glace.

f) Pour contrôler les résultats obtenus nous avons essayé encore d'autres fixateurs et notamment le liquide de MÜLLER; ce mode de fixation permit également l'étude de l'action de certains réactifs microchimiques. Nous avons employé en outre le mélange picronitrique de P. MAYER. Nous avons bientôt abandonné ces méthodes parce qu'elles étaient entièrement superflues.

Les fragments fixés par le sublimé, l'acide osmique à 2 o/o, le mélange d'ALTMANN doivent être déshydratés progressivement par l'alcool à concentration croissante (à 70 o/o, 80 o/o, 90 o/o, alcool absolu).

Après la fixation par les liqueurs de FLEMMING et de HERMANN, ce procédé lent n'est pas de rigueur, car ces réactifs communiquent aux pièces un degré de durcissement tel qu'on peut les soumettre directement à l'action de l'alcool absolu sans s'exposer au ratatinement des tissus.

Nous enrobons presque exclusivement dans la paraffine par l'intermédiaire du xylol et de solutions de paraffine dans le xylol.

Nous colorons toutes nos coupes microtomiques sur porte-objet; de cette façon nous pouvons procéder notamment après fixation par le sublimé, à des colorations doubles, triples et quadruples.

Si cette technique présente l'inconvénient d'être un peu longue, elle

a l'avantage de permettre de faire apparaître des différenciations très nettes des diverses parties des éléments anatomiques; elle permet encore de procéder à une décoloration par l'alcool et l'essence de clou de girofle, qu'on peut suivre au microscope et pousser jusqu'aux limites désirables.

Nos coupes fixées par le sublimé ont pour la plupart subi une triple coloration par l'hématoxyline, l'éosine et la safranine d'après les règles données par OGATA (1). L'emploi de la nigrosine nous a paru superflu. Le mélange d'EHRLICH modifié par BIONDI (orange, fuchsine acide, vert de méthyle) nous a permis d'obtenir des préparations d'un réel intérêt pour notre étude, grâce à la différenciation élégante du noyau, du protoplasme et des globules rouges; nous avons suivi pour cette coloration spéciale les préceptes de HEIDENHAIN (2) qui en a tiré si bon parti dans son étude sur l'histologie et la physiologie de la muqueuse de l'intestin grêle.

Pour colorer les coupes fixées par l'acide osmique à 2 %, par la liqueur de FLEMMING ou par celle de HERMANN, nous les surcolorons par un séjour de 24 heures au moins dans une solution alcoolique de safranine à 1 o/o étendue de 2 fois son volume d'eau et nous décolorons par l'alcool absolu suivi de l'éclaircissement dans l'essence de clou de girofle; ce qui permet de décolorer entièrement le protoplasme tout en conservant aux éléments chromatiques des noyaux toute leur matière colorante. De la même façon, quelques unes de nos préparations ont été colorées par une solution aqueuse concentrée de vert de méthyle.

D'autres détails techniques, tels que l'examen des tissus frais, les réactions microchimiques trouveront mieux leur place au cour de notre étude.

DESCRIPTION.

La figure 1 est empruntée à une préparation de foie de chien fixée par le bichlorure de mercure et colorée sucessivement par l'hématoxyline de BÖHMER, l'éosine et la safranine; l'animal, profondément morphinisé, avait reçu une injection intraveineuse de peptone à 10 o/o (30 centigrammes par kilogr.) et avait été sacrifié 2 heures après (voir

(1) M. OGATA : *Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Secretion*; Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth.), Jarhrg. 1883, S. 405.

(2) HEIDENHAIN : *Beiträge zur Histologie u. Physiologie der Dünndarmschleimhaut*; Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys., Bd 43. Supplementheft, 1888

plus loin Expériences). Ce dessin représente la coupe transversale d'un lobule hépatique.

Elle est destinée à montrer à quel degré les éléments parenchymateux du foie peuvent se trouver envahis par ces formations intracellulaires qui ressortent ici vivement, grâce à leur coloration intense par la safranine pour laquelle ils manifestent une affinité très grande. Cette figure permet aussi de se faire une idée de la distribution de ces éléments. Si toutes les régions du lobule en renferment, on remarque que c'est principalement la zone moyenne qui en est le plus abondamment pourvue; ici même, la répartition n'est pas uniforme, mais on observe à toute évidence un groupement par foyer, véritables agglomérations de cellules hépatiques plus particulièrement envahies.

Chose digne de remarque, malgré que ce soit la zone moyenne du lobule qui se montre toujours la plus riche en *sphérules*, c'est dans le voisinage immédiat de la veine centrale du lobule qu'on rencontre un grand nombre de ces éléments véritablement énormes, occupant bien souvent la presque totalité du champ cellulaire, refoulant le noyau et le reste du protoplasme; en outre, ces derniers ne se montrent à beaucoup près pas si colorables par la safranine, mais ils conservent une teinte orange plus ou moins mélangée de rouge, en sorte qu'il arrive souvent qu'on puisse douter avoir à faire à une enclave intracellulaire ou à quelque vaisseau sanguin dilaté, rempli de globules rouges tassés et plus ou moins agglutinés.

Nous notons encore une différence assez marquée entre la périphérie et le reste du lobule; dans le voisinage des travées conjonctives interlobulaires, les cellules hépatiques tranchent par leur protoplasme plus dense et plus serré, les mailles du réseau protoplasmique sont plus abondamment chargées de granulations colorables par l'éosine et par la nigrosine, tandis qu'ailleurs les cellules sont plus claires, moins granuleuses et laissent mieux observer les travées protoplasmiques. Cette différenciation, nous l'avons rencontrée d'une façon assez constante dans tous les cas où nous avons pu déceler la présence de *sphérules intracellulaires*; elle est parfois si marquée qu'on peut la distinguer en examinant la préparation à la loupe et même à l'œil nu.

Ce serait une erreur de croire que nos sphérules apparaissent toujours en quantité aussi abondante; bien au contraire, leur nombre diffère énormément d'un cas à un autre et même dans des cas en apparence tout à fait identiques; ainsi, à la suite d'expériences dont les conditions étaient les mêmes, nous avons fréquemment constaté des variations numériques très notables; à côté de cas où les lobules hépa-

tiques sont criblés de sphérules, il en est d'autres où ces éléments sont si rares qu'il faut un examen attentif à l'aide d'un grossissement moyen pour les découvrir. Dans ces conditions, on ne peut se faire une idée de leur distribution, mais on peut encore se convaincre de leur groupement par îlots ; il est, en effet, rare de rencontrer des sphérules isolées.

Telle est leur répartition au sein des lobules hépatiques. Si nous considérons le foie dans son ensemble, nous remarquons que dans un même lobe hépatique, pour un même cas donné, leur abondance est partout la même ; on peut en dire autant si l'on compare les lobules d'un lobe avec ceux d'un autre pour un même foie, *cœteris paribus* ; cela résulte de la façon la plus évidente de toutes nos expériences dans lesquelles nous avons toujours soumis à l'examen un très grand nombre de fragments pris dans les endroits les plus divers de tous les lobes hépatiques. L'apparition de ces enclaves est donc un phénomène absolument général et, nous basant sur un grand nombre de recherches concordantes, nous avons acquis la conviction que la constatation de leur présence et de leur nombre relatif dans un seul lobule, permet de se faire une idée assez exacte de l'intensité du processus pour la glande hépatique dans sa totalité.

Examinons maintenant ces éléments de plus près à l'aide d'un grossissement plus fort et particulièrement au sein de ces foyers que nous avons signalés.

D'une façon générale, ils se présentent sous la forme de globules, la plupart d'une sphéricité parfaite, plongés au sein du protoplasma cellulaire dont ils se détachent toujours nettement et surtout dans les préparations fixées par le sublimé et colorées intensément, d'après la méthode d'OGATA (1), par la sufranine qu'ils retiennent fortement quelque loin qu'on pousse la décoloration subséquente, tandis que le protoplasme des cellules hépatiques ne retient que l'éosine ou la nigrosine. Ils s'en distinguent encore parce qu'ils en sont séparés par une zone claire, FIG. 2 et 3.

Cette forme arrondie qui justifie les noms de ***sphérules***, ***globules***, ***gouttelettes***, ***boules*** que nous leur donnerons indifféremment, est surtout spéciale aux exemplaires les plus petits et ceux de volumes moyens lesquels représentent la grande majorité, FIG. 2 et 3. Les plus considérables affectent souvent la forme ovoïde plus ou moins allongée, FIG. 5, *a* et *d*. D'autres formes plus ou moins aberrantes de la sphère sont importantes à noter : telles les formes en boudin retiligne ou incurvé, FIG. 4; en

(1) N. OGATA : Loc. cit., p. 6.

huit de chiffres dont les deux moitiés sont égales ou inégales, FIG. 5, *e* et *f*; parfois aussi, ce sont des masses irrégulièrement bosselées, FIG. 6; toutes formes qui, comme nous le verrons, dérivent de la coalescence de deux ou plusieurs globules contigus. Nous pourrons expliquer ainsi la raison de ce fait que les formes les plus aberrantes de la sphère typique ne se rencontrent guère que parmi les éléments les plus volumineux.

Sous un grossissement convenable tel que celui qu'on obtient avec l'objectif à immersion de Zeis 1/18 et l'oculaire nº 2, on peut reconnaître que notamment les plus petites sphérules ne sont pas toujours de véritables globules; particulièrement sur les coupes fixées par l'acide osmique à 2 o/o et colorées par la safranine, on peut voir que ces formations affectent l'apparence de cupules, de petites écailles, de disques, tels que se présentent assez fréquemment les globules rouges au sein des vaisseaux sanguins, FIG. 12, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*.

Leur volume est très variable, comme on peut s'en assurer par un coup d'œil jeté sur les FIG. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Un grand nombre de sphérules présentent précisément les dimensions des globules rouges du sang ; mais il en est aussi de plus petites, comparables aux microcytes ; leur exiguïté peut aller jusqu'à ne mesurer que 3—4 μ. Elles sont cependant toujours plus volumineuses que les granulations protoplasmatiques, pigmentaires, graisseuses, glycogéniques ou autres qu'on trouve logées à l'intérieur des mailles du réseau protoplasmique si bien mis en évidence par la fixation à l'aide des liqueurs de FLEMMING ou de HERMANN. La plupart oscillent entre 10 – 15 μ. Outre ces sphérules petites et de moyenne taille, il en est de plus volumineuses, allant jusqu'à occuper le tiers, la moitié, les trois quarts et plus encore du champ cellulaire, FIG 6, 7, 8. Nous avons déjà signalé en passant qu'on en rencontre des exemplaires véritablement géantes dans les cellules avoisinant la veine centrale du lobule où ils forment par leur réunion une zone d'infiltration spéciale.

Nous savons déjà que leur nombre diffère beaucoup d'une expérience à une autre ; si comme le montre la figure 1, il nous est arrivé d'observer une infiltration sur une large échelle, dans d'autres cas ces formations étaient discrètes.

Si l'on se place au point de vue spécial de leur nombre, relativement à celui des cellules hépatiques, on peut dire que souvent la quantité des sphérules dépasse celle des éléments parenchymateux dans un lobule, mais se serait une erreur de croire que même alors toutes les cellules en renferment; l'apparition de ces éléments n'a pas lieu dans toutes cellules et, parlant de leur distribution, nous avons dit

qu'un examen même superficiel montre çà et là des îlots de cellules infiltrées tandis que d'autres en sont complètement dépourvues.

Les plus volumineux sont souvent solitaires, FIG. 4, 7, 8; des cellules en renferment deux ou trois de volume moyen; d'autres fois on peut en compter un nombre plus ou moins grand de petits. A ce titre on peut dire que leur nombre est en raison inverse du volume.

Au sein du protoplasme cellulaire, les sphérules occupent les régions les plus diverses; ils sont tantôt périphériques, tantôt centraux. Pour déterminer leur position dans les cellules, il n'est pas possible de prendre comme point de repère les noyaux cellulaires uniques ou multiples, puisque ces derniers eux-mêmes n'occupent pas toujours le même endroit. Il résulte, en effet, des travaux d'AFANASSIEW (1) surtout, que les noyaux sont tantôt au centre, tantôt reportés à la périphérie d'après que l'animal se trouve en état de digestion ou de jeûne.

Ajoutons encore qu'on les trouve indifféremment dans les cellules mono- et polynucléées. A ce propos, il peut n'être pas sans intérêt de faire remarquer que nous avons maintes fois observé dans le foie du chien et particulièrement dans celui du lapin des cellules renfermant plus de deux noyaux. Dans ces cas, il n'est pas toujours possible de s'assurer si les noyaux multiples qu'on a sous les yeux, quelque rapprochés qu'ils soient, appartient à un seul ou à deux éléments, surtout quand, comme à l'état de jeûne, les cellules sont fortement granuleuses; pendant la digestion, 5—7 heures après le repas, chez le chien et le lapin, les granulations ont diminué et surtout après fixation par la liqueur de HERMANN les contours des cellules sont nettement tranchés; dans ces circonstances nous avons pu compter jusqu'à cinq noyaux dans une seule et même cellule.

Comme nos sphérules peuvent se rencontrer en grand nombre ou acquérir un volume très considérable, il n'est pas étonnant de les voir refouler les noyaux, les déformer; nous en avons même observé qui semblaient avoir pénétré à l'intérieur de l'élément nucléaire; toutefois, nous nous sommes demandé si ces images n'étaient pas le résultat de produits artificiels ou d'une simple superposition, FIG. 15.

Quant au protoplasme, on le voit se réduire jusqu'à ne former qu'un petit amas englobant le noyau et une mince bande adjacente à la membrane cellulaire.

---

(1) AFANASSIEW : *Ueber anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Thätigheitzustände*; Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XXX, S. 385.

Quels rapports affectent les sphérules avec le protoplasme? Dans les cellules hépatiques complètement granuleuses, elles en sont d'ordinaire séparées par un espace clair; dans les cellules à réticulum protoplasmique bien prononcé, elles occupent les mailles du réseau, lesquelles peuvent aller jusqu'à former de larges vacuoles.

La structure des sphérules hépatiques est très importante à étudier; en effet, ce n'est guère qu'en analysant soigneusement leurs diverses apparences qu'on arrive à se former une conviction sur leur nature. A ce point de vue, leur manière de se comporter sous l'influence de divers agents fixateurs est très intéressante à poursuivre. Varier ici la technique et faire un choix des meilleurs fixateurs est non seulement utile, mais encore nécessaire : « In einem richtigen histologischen Verständniss eines Organes oder Gewebes, dit RAWITZ (1), kann man erst dann gelangen wenn man verschiedene Methoden vergleichend anwendet ». Quelque louable, par exemple, que soit la liqueur bichloromercurique au point de vue de la conservation et de la différenciation des éléments, employée seule, elle serait peu propre à indiquer la solution du problème et certainement incapable de la résoudre d'une façon indiscutable. Au cours de notre exposé nous montrerons le parti qu'on peut tirer de la comparaison entre les diverses manières de traduire les détails de structure, inhérentes à chaque méthode auxquelles nous avons eu recours.

La dénomination de *globules* convient parfaitement pour caractériser et la forme et l'apparence de ces formations intracellulaires quand on les examine sur des coupes au sublimé soumises à la triple coloration. Ce sont, en effet, généralement des masses parfaitement arrondies, homogènes, ne se colorant jamais ni par l'hématoxyline ni par la nigrosine, mais très avides de safranine ; leur affinité élective pour cette couleur d'aniline est telle qu'il suffit de soumettre les coupes sur porte-objet à l'action de la safranine alcoolique à 1 o/o diluée au tiers et davantage, et cela pendant une durée de deux à trois minutes pour obtenir une coloration si intense qu'une décoloration prolongée et énergique peut seule parvenir à enlever partiellement le coloris à un certain nombre de sphérules. Il arrive alors qu'à côté de globules homogènes et colorés dans toute la masse, FIG. 2, 4 et 5 *e*, *f*, on en observe qui ont subi une décoloration poussée plus ou moins loin. Nous en avons représenté toute une série dans les FIG. 2, 3 et 5 *a*, *b*, *c* et *d*; ceux-ci présentent une zone

(1) BERNH. RAWITZ : *Leitfaden für histologische Untersuchungen*, Iena, 1889.

périphérique plus pâle, jaunâtre ou complètement incolore et une zone centrale rouge offrant l'apparence d'un noyau. Il ne s'agit pas d'un noyau véritable ; il est tout à fait exceptionnel de déceler de la chromatine au sein de nos sphérules par les réactifs les mieux appropriés (liqueur de FLEMMING, liqueur de HERMANN) ; nous avons cependant aussi rencontré dans nos préparations au sublimé quelques exemplaires de sphérules à noyau véritable, voir FIG. 8 ; cette chromatine a, comme nous le verrons, une autre origine dans ces cas.

Enfin on observe des sphérules qui ont complètement cédé leur matière colorante, FIG. 6 et 7; ce sont en général les plus volumineuses; spécialement répandues dans la zone centrale des lobules, elles constituent des masses légèrement jaunâtres souvent irrégulières et dans lesquelles on peut vaguement reconnaître une fusion plus ou moins intime de plusieurs globules plus petits, FIG 6.

Le mélange d'EHRLICH-BIONDI, employé après la fixation au sublimé, colore le protoplasme des cellules hépatiques en rouge (fuchsine) les noyaux en vert (vert de méthyle) ; quand ce réactif est un peu vieux, il teint nos sphérules en vert comme aussi les globules rouges des vaisseaux. Grâce à une décoloration énergique par l'alcool, ou quand le mélange est de préparation récente, les sphérules les plus petites, en mêmes temps que les globules rouges des vaisseaux, prennent une teinte orange (orange b). Les sphérules, du moins les plus volumineuses, retiennent toujours plus énergiquement le vert de méthyle.

Nous avons essayé la méthode d'ALTMANN (1) dans le but de voir ce que ce mode spécial et, d'après l'auteur, spécifique de fixation et de coloration nous révèlerait par rapport à la fine structure de nos sphérules. On sait que cette méthode encore relativement nouvelle résoud le protoplasme cellulaire en granules rouges, les ***bioblastes d'Altmann***, que l'auteur considère comme des unités morphologiques de la matière organisée, véritables organismes élémentaires ; d'autres granules (Sekretionskörner) sont teintés en gris jaunâtre, la fuchsine ne les colorant pas, parce que, par assimilation, ils se seraient chargés de substances étrangères et dérivent ainsi des bioblastes. D'un autre côté le mélange fixateur d'Altmann, grâce à l'acide osmique qu'il renferme en grande quantité, est un excellent révélateur de la graisse.

Si nos sphérules n'étaient que des amas de protoplasme plus ou moins différencié, on pouvait s'attendre à les voir se résoudre soit en colonies de bioblastes soit en Sekretionskörner.

---

(1) ALTMANN : Loc. cit., p. 4.

Cette méthode, sans répondre tout à fait à notre attente, nous a permis cependant de faire quelques observations utiles.

La FIG. 9 représente un fragment de foie d'un chien à jeûn soumis pendant 3 heures à la curarisation et maintenu en vie par la respiration artificielle; ce dessin reproduit plusieurs travées de cellules hépatiques dont les limites sont indistinctes; ces cellules sont criblées de granules fuchsinophiles surtout accumulés dans le voisinage des noyaux et plongés dans un substratum homogène qui les réunit et les sépare à la fois; en outre, plus spécialement localisés au milieu des travées cellulaires, on remarque d'autres grains non susceptibles de la coloration spécifique et dont les uns sont noirs (granulations graisseuses), les autres gris jaunâtre (pigment, glycogène?).

Répandues parmi les bioblastes, on distingue au premier coup d'œil les sphérules; ce sont des corps homogènes susceptibles de retenir la fuchsine acide sans que les plus forts grossissements permettent de les résoudre en granules, analogues en ceci aux globules rouges lesquels également ne se laissent pas décomposer en granules par la méthode d'ALTMANN, mais se colorent d'une façon homogène dans toute leur masse. Comme les globules rouges aussi d'ailleurs, les sphérules ne retiennent pas la fuchsine d'une façon aussi énergique que les bioblastes; alors qu'un lavage un peu prolongé par l'alcool picrique au tiers n'agit pas encore sur les granules fuchsinophiles, il peut décolorer plus ou moins complètement les sphérules qui, dans ces conditions, tranchent encore sur le fond par leur teinte gris brunâtre.

Notons en passant que cette méthode prouve encore que les sphérules ne sont ni des globules graisseux, ni des grains de sécrétion.

On peut se demander si ces globules ne sont point des bioblastes devenus plus volumineux soit par fusion de plusieurs granules, soit par interposition de nouvelles substances différenciées qui sont susceptibles de se colorer par la fuchsine acide : faits semblables ont été signalés par A. NICOLAS (1) dans la parotide humaine. L'examen exclusif par cette méthode ne permet pas de résoudre péremptoirement la question, mais nous nous bornerons ici à objecter que, si cela était, on pourrait s'attendre à observer entre les granules et les sphérules toutes les transitions; or, un fait qui ressort à toute évidence de nos préparations, c'est que ces passages n'existent pas. Les sphérules même les plus petites, de la taille des microcytes, atteignent des dimensions bien supérieures à celles

(1) A. NICOLAS : *Contribution à l'étude des cellules glandulaires*; Arch. de physiologie norm. et patholog, t. IV, 1892, p. 193 et suiv.

des granules fuchsinophiles, de sorte que, comme le montre la figure 9, on peut dire qu'il y a, d'un côté des bioblastes, de l'autre des sphérules, mais pas d'intermédiaires.

Encore une remarque : Comme ALTMANN (1) l'a montré pour le foie de la grenouille, et STEINHAUS (2) pour les glandes mammaires du cobaye à l'état de jeûne, le protoplasma cellulaire est constitué par des *monoblastes* enfouis dans un substratum indifférent; pendant la période de digestion pour le foie de la grenouille, pendant le cycle sécrétoire dans la glande mammaire du cobaye, les monoblastes se transforment en *nématoblastes*.

Nous avons observé les mêmes faits dans le foie du chien et du lapin d'après que ces animaux étaient pris à jeûn ou en digestion. La FIG. 10 représente une cellule hépatque d'un chien soumis pendant deux heures à la curarisation et à la respiration artificielle, sept heures après le repas. A côté des filaments bacilliformes fuchsinophiles, on ne rencontre plus que quelques granules, dont un grand nombre ne sont peut être que la coupe optique de filaments. La différence qui existe ici entre les nématoblastes et les spérules est encore plus manifeste.

A ne considérer que certaines sphérules décolorées ou moins chromophiles, on serait tenter de les assimiler aux grains de sécrétion et, de fait, il existe un lien de parenté entre ces éléments et nous checherons à établir que la destinée de nos sphérules est de donner par décomposition du pigment et peut être de la graisse.

Ni la fixation par le sublimé, ni la méthode d'ALTMANN ne nous ont rien appris de décisif au sujet de la nature des globules. D'autres méthodes, plus appropriées dans l'espèce, nous révèleront des détails plus précieux.

L'acide osmique à 2 o/o nous a fourni des résultats excellents. Pourvu que le lavage consécutif au bain d'acide pyroligneux ait été suffisant, de manière à enlever toute trace d'acide, les coupes se colorent très bien par la safranine et par le vert de méthyle ; la coloration porte sur les globules rouges des vaisseaux, le protoplasme et le plus souvent les noyaux cellulaires cèdent leur matière colorante en totalité à la suite d'un traitement par l'alcool absolu suivi de l'éclaircissement dans l'essence de girofle.

Les FIG. 11, 12, 13, 14, 15 sont dessinées d'après des préparations traitées de cette manière; les sphérules enclavées dans le protoplasme

(1) ALTMANN : *Die Elementarorganismen*, Leipzig, 1890.

(2) STEINHAUS : *Die Morphologie der Milchabsonderung*; Arch. f. Phys. u. Anat. (Phys. Abth.), Jahrg. 1892. Supplementbd., S 54.

cellulaire en apparence granuleux, mais qui, à des grossissements convenables, laisse apercevoir un réticulum surtout marqué pendant la période de digestion, se présentent sous des aspects un peu nouveaux. Leur forme est conservée, mais, si l'on en rencontre un grand nombre d'aspect homogène et plus ou moins colorées soit uniformément dans toute leur masse, soit plus spécialement au centre, il en est d'autres aussi nombreuses qui montrent une structure manifeste : elles se laissent décomposer en globules plus petits ayant, et les dimensions, et la forme, et l'affinité pour la safranine, des globules rouges des vaisseaux sanguins. Nous avons noté et figuré le plus fidèlement possible les principales formes intéressantes.

A) SPHÉRULES HOMOGÈNES :

a) Sphérules solitaires ou simplement associées, entièrement comparables aux globules rouges des vaisseaux quant aux dimensions, à la forme et la colorabilité, FIG. 13 et 14.

b) Sphérules de volume moyen ou de plus grandes dimensions, complètement homogènes, d'une teinte variant du gris clair au gris brunâtre plus ou moins foncé, sans affinité pour les couleurs d'aniline. FIG. 11 *a*.

c) Sphérules analogues aux précédentes, mais colorables ; comme au centre l'épaisseur est plus grande, il en résulte une zone centrale plus vivement colorée et l'apparence de sphérules pseudonucléées, FIG. 12, *a*.

B) SPHÉRULES STRUCTURÉES.

a) Sphérules dans lesquelles, au milieu d'une masse homogène, on découvre un, deux ou un plus grand nombre de globules plus petits, doués d'une affinité variable pour les matières colorantes : les uns sont vivement colorés et nettement contourés, d'autres sont plus foncés et ont une tendance à se fusionner soit entre eux soit avec la masse générale. Tantôt ils occupent le centre de l'élément, tantôt la périphérie. En faisant jouer la vis micrométrique du microscope, on peut se convaincre qu'ils sont le plus souvent appliqués à la surface de la substance homogène qui forme la plus grande masse de l'élément, FIG. 11, *b*, FIG. 12 *b*, *c*, *d*, *e* et *f*.

b) Sphérules composées d'une colonie de globules variablement colorés, plus ou moins séparés ou serrés et tassés les uns contre les autres, FIG. 14 et 15.

c) Sphérules peu ou point colorables qui se désagrègent en granulations, lesquelles semblent être les unes de nature graisseuse, les autres de nature pigmentaire, FIG. 12 *g*.

Pour décolorer les granula graisseux après la fixation par des réactifs à base d'acide osmique, nous traitons nos coupes par l'essence de térébenthine d'après les indications de FLEMMING (1).

Si l'on jette un coup d'œil d'ensemble sur ces sphérules ainsi structurées et si l'on cherche à se rendre compte du lien de parenté qui existe entre elles, il semble assez logique d'admettre, après un examen attentif des préparations où elles fourmillent pour ainsi dire, que ces enclaves cellulaires résultent de l'agglomération d'un ou de plusieurs globules qui s'agglutinent, se fusionnent en même temps qu'ils subissent des altérations chimiques, ce dont témoignent les formes homogènes devenues peu ou point colorables et surtout celles où l'on assiste à une dégénérescence graisseuse et pigmentaire finale.

On peut dès maintenant commencer à leur soupçonner une origine hématique, opinion que bien d'autres observations encore tendront à appuyer.

Notons spécialement que, si l'acide osmique démontre que les sphérules ne sont pas des globules graisseux, puisque même les formes homogènes ne se colorent pas en noir, elles semblent toutefois arriver à se transformer partiellement en graisse.

Nous passons maintenant à la manière d'être des sphérules quand on se sert soit de la liqueur de FLEMMING soit de celle de HERMANN. Si toutes deux sont d'excellents fixateurs de la chromatine, de la graisse, des globules rouges, etc., pour ne citer que les éléments qui nous intéressent spécialement ici, la liqueur de HERMANN a l'avantage d'accentuer mieux encore la structure du protoplasme et de mieux mettre en évidence les contours cellulaires. Nous avons employé les solutions fortes qui sont tout indiquées pour les organes compacts et parenchymateux.

Dans nos préparations fixées par ces solutions, les sphérules ne traduisent pas toujours leur structure d'une manière aussi évidente que lorsqu'on recourt à l'acide osmique 2 o/o. Quand la fixation est satisfaisante, ce sont des boules brunâtres pour la plupart homogènes, absolument semblables pour la teinte aux globules rouges des vaisseaux. Comme ces

(1) FLEMMING : *Weiteres über die Entfärbung osmirten Fetten in Terpentin und anderen Substanzen*; Zeitschr. f. wiss. Mikrosk. u. mikrosk. Technik., Bd. VI, 1889, S. 178.

derniers, les petites sphérules isolées retiennent parfois la safranine : on observe des analogies bien plus évidentes des sphérules avec les globules rouges; la FIG. 16 en est un exemple des plus frappants.

Il y a plus ; les réactifs de FLEMMING et de HERMANN offrent cette particularité d'être souvent infidèles dans leur mode de fixation des fragments de foie : alors que tous les autres éléments sont dans un état de conservation parfaite, il arrive fréquemment que les globules rouges sont en quelque sorte restés réfractaires ; au lieu de se présenter sous forme de disques imprégnés d'hémoglobine, ils sont pâles, décolorés et semblent n'être plus que des vacuoles limitées par un contour à peine accusé, en sorte que, en amas, ils figurent des mosaïques ; tantôt dans toute l'étendue d'une préparation, la qualité et la quantité de la fixation sont les mêmes, tantôt les coupes offrent des qualités différentes sur leurs bords et au centre (1).

Cette action variable des liqueurs de FLEMMING et de HERMANN rapproche une fois de plus les globules rouges des sphérules intracellulaires; en effet, ces dernières sont toujours fixées d'une façon absolument analogue à celle des globules rouges dans les capillaires voisins et l'on peut alors voir les sphérules acquérir une structure spéciale, aggrégats de vacuoles, dont l'ensemble forme une mosaïque, FIG. 17 et 18.

La FIG. 18 présente un intérêt tout spécial en ce qu'elle nous montre une sphérule compliquée de la présence d'un leucocyte (compar. FIG. 18 et FIG. 8). Nous avons déjà dit que ces éléments étaient assez rares.

L'alcool absolu que nous avons employé pour confectionner des coupes sur lesquelles nous désirions étudier l'action de réactifs chimiques est un fixateur peu recommandable ici.

Quelque menus que soient les fragments qu'on soumet à son action et quelque grand que soit le volume du liquide employé, on n'obtient guère de bonnes préparations que sur les bords; de plus il exerce sur les éléments un ratatinement regrettable. Comme le remarque A. NICOLAS (2), le liquide fixateur peut arriver au centre de la pièce dans un état de dilution tel que certaines substances sont mal fixées et restent susceptibles d'être dissoutes par les liquides qui agissent ultérieurement sur elles; cela est vrai pour le liquide de FLEMMING comme pour les autres réactifs, encore plus pour l'alcool qui est peut-être absolu quand

(1) NOTA : Nous avons fréquemment observé ces mêmes faits sur des préparations confectionnées par des histologistes très experts.

(2) A. NICOLAS : Loc. cit., p. 14.

il entre au contact des couches extérieures de la pièce, mais ne l'est plus quand il atteint les couches profondes, pour peu surtout que le fragment soit un peu volumineux; or, beaucoup de matières insolubles dans l'alcool absolu sont presque entièrement solubles dans l'alcool aqueux.

La fixation par l'alcool absolu démontre aussi une grande analogie entre les sphérules et les globules rouges : la conservation de ces éléments est toujours partout identique.

Nous considérons comme inutile d'exposer ce que nous avons pu observer en nous servant de bien d'autres fixateurs, tels que la liqueur de MÜLLER, le liquide picro-nitrique de P. MAYER, n'ayant pu tirer de parti spécial de leurs propriétés.

L'étude microscopique du foie à l'état frais nous a semblé très désirable comme moyen de contrôle. Les méthodes qui permettent cette étude ne sont ni très nombreuses, ni très parfaites; mais si elles présentent quantité d'inconvénients, elles offrent des avantages tels qu'on ne peut les négliger. Nous avons à diverses reprises procédé à pareil examen dans le but de surprendre l'aspect des sphérules hépatiques en quelque sorte sur le vivant.

De petits fragments du foie, rapidement prélevés quelquefois à l'animal vivant, le plus souvent aussitôt après la mort, ont été dilacérés à l'aiguille sur porte-objet, soit dans la solution physiologique de NaCl, soit dans la liqueur de HAYEM (1), qui est très propre à la conservation des globules rouges.

Nous avons aussi fait usage du microtome à glace pour étudier des coupes rapidement faites sur des fragments frais congélés.

Pour mieux faire ressortir les noyaux cellulaires nous colorions à la safranine, mais de préférence à l'hématoxyline de BÖHMER qui n'intéresse pas le protoplasme. Les sphérules étaient parfaitement reconnaissables et nous avons pu nous assurer que si un grand nombre sont composés de globules plus petits, plus ou moins agglutinés, d'une teinte jaunâtre surtout prononcée pour maints globules isolés, il en est d'autres dont l'homogénéité est si parfaite et dont la décoloration est poussée si loin qu'ils sont devenus hyalins, comparables aux globules graisseux dont il est impossible de les distinguer d'ailleurs sans réactifs.

Les conditions dans lesquelles on se place ici sont peu propres à s'assurer si les formations en question sont réellement intracellulaires ; on peut, il est vrai, prendre comme point de repère les noyaux cellulaires

---

(1) HAYEM : *Leçons sur les modifications du sang*; p. 75. Paris, 1882.

très caractéristiques, franchement colorés en bleu après l'emploi de l'hématoxyline, mais il n'arrive que trop souvent qu'on se voit malgré tout obligé de douter si l'on n'a pas sous les yeux quelques globules sanguins altérés soit dans un vaisseau, soit artificiellement pénétré dans les cellules, soit simplement projeté sur le champ cellulaire.

Nous avons essayé l'action de quelques réactifs tant sur des préparations fraîches que sur des coupes durcies par l'alcool absolu ou par le bichromate de potasse et nous avons constaté ce qui suit :

Ni l'acide acétique, ni l'éther ne dissolvent les sphérules, mais rendent leur aspect plus homogène et les décolorent en grande partie. Nos sphérules ne donnent pas par l'acide nitrique la réaction de coloration de GMELIN.

Sur des coupes durcies par l'alcool absolu, nous avons fait agir soit la teinture d'iode diluée (1 p. teinture d'iode, 4 p. d'alcool absolu) de LANGHAUS (1), soit une solution d'iodure de potassium iodée, et nous nous sommes convaincu que les sphérules ne donnent pas la réaction du glycogène.

Pour déceler le fer, nous avons fait agir sur des préparations fixées par l'alcool absolu ou par le liquide de MÜLLER, tantôt le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique (PALS) (2), tantôt le sulfure d'ammonium (QUINCKE) (3). Nous ne sommes pas arrivé à des résultats bien positifs; trop souvent, en effet, les cellules hépatiques chargées de pigment présentent des réactions diffuses.

II.

Nature et origine des sphérules hépatiques.

Quelle signification morphologique convient-il d'attribuer à ces formations intracellulaires? — Par quel processus apparaissent-elles à l'intérieur des cellules hépatiques?

Nos sphérules ne constituent en aucune façon des éléments normaux des cellules du foie; on ne les rencontre pas à l'état physiologique.

---

(1) LANGHAUS : *Ueber Glycogen in pathol. Neubild. u. den menschl. Eihauten* ; Virch. Arch., Bd. 120, 1890.

(2) PALS : *Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten* ; Virch. Arch., Bd 39, 1867.

(3) QUINCKE : Deutsche Arch. f. klin. Medicin, Bd 25, 27 u. 33.

HEIDENHAIN (1), KAYSER (2), AFANASSIEW (3), LAHOUSSE (4), qui ont examiné les modifications morphologiques des cellules hépatiques aux stades les plus divers et sous l'influence d'alimentations variées n'ont jamais signalé la présence d'éléments semblables ou comparables. Nous même avons vainement cherché à les retrouver dans le foie normal d'un grand nombre de mammifères (chiens, lapins, chats, cobayes, rats, souris), tant à l'état de jeûne qu'en pleine digestion. Nous avons pu nous convaincre d'ailleurs qu'on pouvait provoquer l'apparition de sphérules aussi bien chez l'animal à jeûn que pendant la digestion. Il est cependant impossible de ne pas s'arrêter un instant à l'analogie frappante qu'on peut observer entre nos sphérules et ces éléments qu'OGATA et son école ont décrit dans les cellules d'un grand nombre de glandes sous le nom de plasmosomes. OGATA (5) les a signalés dans le pancréas de la grenouille; NICKOLAÏDES et MELESSINOS (6) et nous-même (7) les avons étudiés dans le pancréas de la grenouille et du chien, STEINHAUS (8) dans l'épithélium de la *salamandra maculosa*. LUKJANOW (9) les décrit sous le nom de *formations nucléoïdes* dans les cellules épithéliales et dans les glandes stomacales de la *salamandra maculata* et STOLLINKOFF (10) les a récemment observés dans le foie de la grenouille à divers stades de l'intoxication phosphorée, après pilocarpinisation, etc .

Ces éléments qui ont pour origine une activité spéciale du noyau cellulaire, offrent fréquemment une affinité élective pour la safranine, comme STEINHAUS l'a signalé et comme nous-même l'avons pu voir dans le pancréas du chien; les plasmosomes peuvent croître énormément et présenter un volume, une forme et des affinités électives qui

---

(1) HEIDENHAIN : Hermann's Handb. der Physiol., 5. Th., I, S. 221.

(2) KAYSER : Bresl. Aerztl. Zeitschr., 1879, N. 19.

(3) AFANASSIEW : *Ueber anat. Veränder. der Leber während versch. Thätigheitszust.*; Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys., Bd XXX, S 385.

(4) LAHOUSSE : *Contribution à l'étude des modif. morph. de la cellule hépatique pendant la sécrétion*; Arch. de Biologie, t. VII, p. 167.

(5) OGATA : *Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der Sekretion*; Arch. f. Anat. u. Phys. (Physiol. Abth.), 1883, S. 405.

(6) NICKOLAÏDES u. MELESSINOS : Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol, Abth.), 1890, S. 317.

(7) A. VEREECKE : Arch. de Biologie, t. XIII, 1893, p. 61.

(8) STEINHAUS : Arch. de Physiol. norm. et patholog., 1888, p. 60.

(9) LUKJANOW : *Beitr. zur Morphol. der Zelle*; Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth.), 1887, Supplementbd., S. 66.

(10) STOLLINKOFF : *Vorgänge in den Leberzellen, insbesondere bei der Phosphorvergift.*; Arch. f. Anat. u. Phys. (Physiol. Abth.), Supplementbd, S. 1.

les rapprochent, à s'y méprendre, de nos sphérules. Mais bien que l'apparence de nos sphérules hépatiques corresponde fort bien avec celle de certaines formes de plasmosomes,on ne peut les considérer comme ayant avec ces derniers un lien de parenté. En effet, ce qu'on a décrit sous le nom de plasmosomes sont des éléments essentiellement polymorphes et polychromatiques; ils sont de diverses espèces et subissent une évolution soit progressive soit régressive. On ne peut rien observer de semblable pour les sphérules hépatiques. Enfin, les plasmosomes ont pour origine le noyau cellulaire; or, nos sphérules n'ont aucun lien de parenté avec le noyau des cellules qui les hébergent; jamais dans nos préparations où nous remarquons des sphérules, nous n'avons pu observer cette évolution spéciale du noyau et une émigration de plasmosomes. Les noyaux des éléments qui renferment des sphérules présentent presque exclusivement le type des noyaux en repos (ruhende Kerne), de forme arrondie ou ovalaire, à réseau chromatique bien prononcé et à nucléoles peu nombreux (voir à ce sujet l'ensemble des figures qui accompagnent ce travail).

Bien plus, dans le foie du chien empoisonné par la pilocarpine, nous avons observé des plasmosomes, mais pas de sphérules. Nous cherchons plus loin à démontrer que les sphérules hépatiques reconnaissent une origine bien différente de celle des plasmosomes, à savoir, une origine hématique.

Nous venons d'établir que les sphérules n'ont rien à faire avec les noyaux cellulaires; on pourrait cependant parfois les confondre, surtout dans les coupes fixées par le sublimé, avec des noyaux en voie de chromatolyse (FLEMMING) (1); cette confusion devient impossible après fixation par la liqueur de FLEMMING ou par celle de HERMANN ; on rencontre d'ailleurs des sphérules indifféremment dans les cellules mono- ou polynucléaires. L'emploi des liqueurs fixatrices précitées nous a démontré que nos sphérules n'ont rien à faire avec les *tingible Körper* (FLEMMING) (2).

Ce n'est pas sans raison que nous nous sommes déjà attaché à établir que nos sphérules ne doivent pas être confondues avec des gouttelettes de graisse qu'on rencontre en quelque sorte d'une façon constante dans les cellules hépatiques dans les conditions les plus normales; les circonstances dans lesquelles nous avons assisté à l'apparition de ces enclaves

(1) FLEMMING : *Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle*; Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXIX.

(2) FLEMMING : *Studien über Regeneration der Gewebe*; Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXIV.

(injections d'eau distillée, curarisation, injection de peptones, défibrination du sang) semblaient éminemment favorables pour provoquer du côté du foie soit une dégénérescence soit une infiltration graisseuses; et de fait, il nous est arrivé à maintes reprises de trouver le foie graisseux, mais dans les cas seulement où nous observions des stades tardifs. Ici les sphérules étaient absentes comme telles; au voisinage de la veine centrale du lobule, là où nous avons constaté la présence fréquente de sphérules géantes, les cellules hépatiques renfermaient d'énormes globules de graisse et le protoplasme cellulaire n'était plus représenté que par une mince bande élargie là où se trouvait logé le noyau déformé; dans la partie restante des lobules, les éléments cellulaires étaient criblés de fines gouttelettes de graisse, et de granulations pigmentaires.

Nous reportant à la description que nous en avons faite, il ressort à toute évidence qu'on ne peut en aucune façon attribuer à nos sphérules une nature graisseuse; si, quand on fixe par l'acide osmique fort et par les solutions fortes des liqueurs de FLEMMING et de HERMANN, elles prennent une teinte foncée, surtout quand la réduction de l'acide osmique a été énergique, elles ne vont jamais jusqu'à prendre la coloration noire franche; en outre, l'essence de térébenthine employée d'après les indications de FLEMMING (1), ne les dissout pas. Nous avons mentionné que l'éther ne les dissout, ni à l'état frais, ni après durcissement par l'alcool absolu.

Enfin, rappelons que la méthode d'ALTMANN ne les noircit pas, mais leur confère une affinité spéciale pour la fuchsine acide; que le sublimé, loin de les faire apparaître comme des vacuoles, les rend très avides de safranine.

Il y a encore leur distribution qui n'est pas celle qu'on observe dans la grande majorité des cas de dégénérescence ou d'infiltration graisseuses du foie. Nous avons montré dans la FIG. 1 que les sphérules se localisent de préférence par foyers, surtout dans la zone moyenne du lobule, tandis que généralement, quand le foie se charge de graisse, cette dernière apparaît, d'abord et de préférence, à la périphérie des lobules, c'est une règle des mieux établies en pathologie générale.

Après avoir décrit soigneusement ces enclaves cellulaires et avoir réfuté les diverses hypothèses possibles sur leur nature, il nous reste à montrer ce qu'elles sont en réalité. Quelque étrange que la chose puisse paraître au premier abord, nous allons établir que nos sphérules ne sont rien autre que des globules rouges du sang.

(1) FLEMMING : Loc. cit., p. 16.

Cette affirmation semblerait hasardée si l'on ne considérait que les formes les plus modifiées de ces enclaves, que les formes les plus aberrantes des hématies ordinaires; en effet, comme on pouvait s'y attendre d'ailleurs, ces éléments sanguins, une fois devenus enclaves cellulaires, subissent des méthamorphoses qui les mènent loin du type primitif et les rendraient méconnaissables si l'on ne pouvait suivre pas à pas leur évolution régressive. Remarquons encore ici combien il était nécessaire de varier la technique : si nous nous étions tenu au sublimé corrosif comme fixateur, il nous eût été impossible de reconnaître des globules rouges dans des formations aussi différenciées que celles représentées dans les FIG. 2, 3, 5, 6, 7.

Si nous jetons un coup d'œil rétrospectif sur le signalement que nous avons donné de nos sphérules après l'action de divers réactifs, nous pouvons dire d'une façon générale que toutes les sphérules volumineuses résultent d'une agglommération de globules plus petits, allant jusqu'à la fusion complète; à ce point de vue nos préparations où ces éléments seront nombreux sont très démonstratives. A côté des formes sphériques, il en est d'autres, telles que les formes ovoïdes, en boudin, en 8, etc., qui nous font assister à la coalescence de sphérules voisines. Certains réactifs sont plus favorables que d'autres : si le sublimé et la méthode d'ALTMANN masquent la structure des sphérules, les liqueurs de HERMANN, de FLEMMING et surtout l'acide osmique nous y font découvrir une structure; ce dernier réactif résoud fréquemment les sphérules en colonies de globules ayant toutes les attributions des globules rouges des vaisseaux.

Très instructives sont les images où, dans une sphère en partie homogène, on décèle la présence de globules colorables parmi lesquels on observe un degré variable d'affinité pour la safranine et une différenciation plus ou moins franche.

Nous pouvons encore nous appuyer sur la variabilité d'action des liqueurs de FLEMMING et de HERMANN : ces liqueurs fixent toujours d'une manière identique, et les sphérules et les globules sanguins des vaisseaux voisins.

L'emploi du mélange d'EHRLICH-BIONDI, après fixation au bichlorure de mercure, révèle aussi chez nos sphérules des affinités électives analogues à celles des globules rouges des vaisseaux.

Ce qui contribue encore à confirmer la nature hématique de nos sphérules c'est que, malgré que la chose soit assez rare, elles sont parfois accompagnées de leucocytes (comp. FIG. 8 et 18) (1).

---

(1) NOTA : La méthode qui nous a paru la plus sûre et la plus rapide pour découvrir la présence des sphérules dans un cas donné, est la fixation par le sublimé et la triple coloration; ce procédé permet de les reconnaître alors qu'elles sont excessivement rares.

L'examen des tissus à l'état frais tend à faire admettre que nos sphérules renferment de l'hémoglobine; les résultats fournis par l'emploi de réactifs microchimiques concordent très bien avec l'hypothèse de globules rouges.

Si nous considérons les formes simples, les plus petites, nous pouvons affirmer qu'elles sont en tout comparables aux hématies; leurs dimensions sont parfois inférieures à celles des globules rouges normaux, mais il faut remarquer que dans une même préparation la taille des globules rouges est très variable : on y rencontre des microcytes. En outre, on observe au sein même des vaisseaux une variété extraordinaire dans la forme, les dimensions et les propriétés des hématies; on en trouve qui sont épineux, étirés, allongés. Bref, on observe ici, à la fois, la microcythémie et la pakylocytose dans le sens qu'on attache à ces termes depuis les travaux de MASIUS et VANLAIR (1) d'une part, et de QUINCKE (2) de l'autre, et nous sommes autorisé à croire, après examen comparatif de foies normaux, que ces altérations du sang résultent directement des diverses influences nocives auxquelles nous avons soumis nos sujets d'expériences. Très souvent aussi nous avons examiné du sang frais en nous servant de la liqueur de HAYEM (3) et nous avons pu noter les mêmes altérations des globules rouges dans les cas d'injections intraveineuses d'eau distillée, de peptones et dans la défibrination du sang.

Nous sommes donc en mesure de justifier l'origine hématique des formes les plus tenues des sphérules. Quand on examine pour la première fois nos préparations, on est tenté de se demander si les sphérules, surtout les plus volumineuses, sont bien intracellulaires. Nous devons réfuter pareille objection qu'on nous a faite maintes fois à un premier et rapide examen de nos coupes, car elle semble assez fondée au prime abord; en effet, le foie possède un système de capillaires très développé; les cellules hépatiques occupent les mailles du réseau capillaire du lobule, ramifications des veines interlobulaires à direction rayonnée et s'anastomosant entre elles et avec un système de capillaires issu de l'artère hépatique. Ces voies sanguines si riches peuvent s'élargir et admettre des quantités considérables de sang. Les vaisseaux ectasiés conpriment et dépriment alors les cellules et empiètent de toutes parts sur les travées parenchymateuses. Ne s'agit-il pas d'une disposition

---

(2) MASIUS ET VANLAIR : De la Microcythémie. Bullet. de l'Acad. royal. de méd. de Belg., sér. 3, t. V.

(3) QUINCKE : Deutsch Arch. f. klin. Med., 1877 u. 1880.

(4) HAYEM : Loc. cit., p. 18.

semblable? Aucunement. Un examen un peu attentif démontre que si cette disposition peut parfois rendre problématique la situation intravasculaire ou intracellulaire de certaines sphérules composées d'un amas de globules rouges analogues à ceux qu'on rencontre dans les capillaires, une confusion n'est pas à craindre dans la plupart des cas. Au centre des lobules, où nous avons attiré l'attention sur des enclaves intracellulaires de volume énorme, la situation endocellulaire de ces colonies de globules, entassés les uns sur les autres, n'est, à la vérité, pas évidente après des fixateurs tels que le sublimé, l'alcool absolu, le mélange d'ALTMANN, tandis que l'acide osmique à 2 o/o et les liqueurs de FLEMMING et de HERMANN, qui délimitent nettement les cellules, lèvent tout doute. Sur des coupes très minces, quelque soit le déplacement qu'on fasse subir à la vis micrométrique du microscope, ces colonies globulaires apparaissent toujours comme faisant partie intégrante de la cellule hépatique. D'ailleurs, la situation intracellulaire de la grande majorité des sphérules est, même après les fixateurs les moins propices, hors de toute discussion : elles sont, à toute évidence, plongées au sein du protoplasme cellulaire qui les entoure de toutes parts aussi bien que les granulations graisseuses et pigmentaires et que le ou les noyaux cellulaires, puisqu'elles sont fréquemment situées au voisinage immédiat de ceux-ci, FIG. 2, 4, 6, 7, 8, 16, 17, 18, etc., et même parfois plus ou moins engagés dans l'espace situé entre deux noyaux de cellule, FIG. 11, 15. Bien plus, ces dilatations vasculaires qui pourraient amener la confusion, n'existent pas le plus souvent; on remarque plutôt, quand on assiste à l'apparition de sphérules dans le foie du chien à jeûn, que les capillaires ne présentent qu'une lumière assez étroite.

Il est encore un autre fait qui permet de ne pas se tromper : les globules rouges une fois devenus intracellulaires voient leurs propriétés s'altérer; ils subissent des métamorphoses régressives qui portent d'abord sur leur affinité pour les colorants; dans les vaisseaux, sur des préparations fixées par le sublimé, ils se colorent de préférence par l'éosine, tandis que, devenus enclaves cellulaires, ils manifestent rapidement une affinité élective pour la safranine. La surcoloration par cette couleur d'aniline constitue donc pour ainsi dire un critérium qui révèle la situation intracellulaire des sphérules.

Du moment qu'on admet la nature hématique de ces enclaves cellulaires, plusieurs questions viennent naturellement se présenter à l'esprit.

Et d'abord, cette présence de globules sanguins, parfois en très grand nombre dans les cellules hépatiques qui normalement s'en montrent toujours dépourvues, suppose nécessairement une migration pouvant se faire sur une large échelle, à moins d'admettre qu'ils se soient développés et multipliés sur place; une telle proposition ne mérite pas de nous arrêter, car elle serait en contradiction flagrante avec tout ce que nous savons jusqu'à ce moment sur la genèse des globules rouges du sang et serait encore démentie par ce fait que ces globules, comme nous l'avons déjà dit en passant, subissent une évolution régressive aboutissant à leur destruction. A toute évidence, ces enclaves ont circulé antérieument dans les vaisseaux sanguins dont ils sont sortis d'une façon ou d'une autre.

Les éléments figurés du sang peuvent quitter les vaisseaux de deux manières : on bien, *per rhescin* (seu diabrosin), c'est-à-dire, grâce à une solution de continuité des parois vasculaires et cellulaires; ou bien, pour les capillaires et les veines, *per diapedesin*, processus dans lequel les globules sanguins filtrent en quelque sorte à travers les parois non lésées et probablement par ces pertuis plutôt virtuels que réels qu'ARNOLD (1) nous a fait connaître dans l'endothélium des capillaires, prétendus stomates qu'il croyait pouvoir considérer comme des ouvertures, mais que l'auteur a reconnu plus tard n'être que des accumulations de ciment intercellulaire. Tout porte à croire, que, en diverses circonstances, cette matière cimentaire peut se ramollir, se relacher et donner passage à des éléments figurés, tels surtout les leucocytes dans l'inflammation des tissus, comme on le sait depuis les mémorables expériences de COHNHEIM (2).

Par quel processus les globules rouges pénètrent-ils ici dans les cellules hépatiques? Il suffit d'un examen rapide pour se convaincre que nulle part on ne peut rencontrer de solutions de continuité dans les capillaires; on n'observe aucune trace d'extravasation et même le plus souvent aucune ectasie vasculaire.

Peut-on assister à la diapédèse? Toutes nos préparations ne sont pas démonstratives sur ce point et, comme nous le verrons bientôt, nous nous croyons autorisé à attribuer cet état de choses à ce que le phénomène en question est rapide et fugace en sorte que, le plus souvent, on assiste seulement aux résultats d'une diapédèse intense sans

---

(1) ARNOLD : Virch. Arch., Bd 58, 62 u. 64.

(2) COHNHEIM : *Ueber Entzündung und Eiterung*; Virch. Arch., Bd 40, 1876. — *Neue Unters. über Entzündung*; Berl. 1873. — *Noch einmal die Keratitis*; Virch. Arch. Bd 61, Bot. Zeit., 1874, etc..

pouvoir surprendre le processus dans son évolution. Il nous a cependant été donné de l'observer à plusieurs reprises d'une façon indiscutable. Nous n'en donnons pas de figures parce que la conviction que l'on acquiert de la réalité du processus ne résulte pas tant de la rencontre plus ou moins fréquente de globules rouges en voie de diapédèse typique que de l'observation d'une série de préparations qui, sans être isolément démonstratives, sont comme les étapes successives du phénomène; ainsi, au lieu d'un seul dessin au sujet duquel on pourrait toujours trouver à redire, il nous en eut fallu un grand nombre pour représenter une succession des phases.

Il est curieux de voir que la diapédèse se restreint pour ainsi dire aux seuls corpuscules colorés du sang; nous avons été longtemps sans pouvoir surprendre des leucocytes émigrés parmi ces formations intracellulaires hépatiques; nous en avons rencontré cependant après des recherches minutieuses, mais sur un très grand nombre de préparations nous en avons compter à peine une vingtaine et nous devons donc considérer leur présence comme exceptionnelle.

Quelles sont les transformations que subissent ces globules rouges émigrés? Quelle est leur destinée?

Il est légitime de supposer que ces globules sont déjà altérés dans leur vitalité, alors même qu'ils circulent encore dans les capillaires hépatiques; nous en avons déjà fourni quelques preuves; nous verrons ailleurs que la crase sanguine est bien autrement altérée encore dans nombre de nos expériences : hémoglobinolyse, incoagulabilité, hypinose. A peine ces globules rouges ont-ils pénétré dans les cellules hépatiques, qu'ils subissent rapidement des transformations profondes. Nous avons déjà vu que leur forme et leur affinité se modifient; qu'ils montrent une tendance générale à s'agglutiner et à se fusionner. Enfin, ils deviennent le siège d'altérations chimiques; ainsi ils se résolvent certainement en granulations pigmentaires, du moins en partie, et l'on sait que c'est là le sort constant des globules rouges qui ont terminé leur cycle vital. Se transforment-ils aussi partiellement en graisse? Les figures qu'on observe tendent à le faire admettre; mais devons-nous considérer les granulations graisseuses qu'on voit apparaître dans leur masse comme le résultat d'une décomposition de leur substance ou ne s'agit-il que d'une infiltration de granulations graisseuses? Quoique la chose nous semble possible et probable, nous ne pouvons la considérer comme démontrée. Bornons-nous à dire que nous avons examiné le foie à des stades tardifs : 24, 36, 48 heures après injection intraveineuse de peptones; nous avons vu alors au centre des lobules des cellules hépatiques envahies par d'énormes boules de

graisse, tandis que le reste du lobule est criblé de granulations graisseuses et pigmentaires. Mais à ces stades, il n'est plus possible de déceler les sphérules comme telles et l'on est en droit de se demander si l'infiltration spéciale dont nous nous occupons, a réellement eu lieu

Au point de vue physiologique, il résulte de cette diapédèse des corpuscules rouges deux conséquences qu'on peut déduire directement : un appauvrissement du sang en globules rouges et un enrichissement des cellules hépatiques en matériaux pour la sécrétion biliaire. On se trouve donc assez naturellement amené à rechercher s'il est possible de controler expérimentalement la justesse de ces conclusions théoriques. Les essais que nous avons tentés nous ont appris que la solution de ces questions est entourée de grandes difficultés. Et d'abord, cette soustraction de globules rouges du sang peut-elle retentir sur la numération des globules? Le fait est assez probable pour les cas où le foie a subi une infiltration intense, mais on ne peut évidemment entreprendre pareille étude dans les cas d'injections intraveineuses d'eau distillée, d'injections de peptones dans lesquels on dilue le sang dans des proportions considérables; de même, on ne peut y songer dans les cas où l'on procède à la défibrination totale du sang, car on se heurterait à des causes d'erreurs inévitables; tout au plus pourrait-on l'entreprendre dans les cas de curarisation; mais ici, comme nous le verrons, sans pouvoir nous rendre un compte exact des facteurs en jeu, on n'observe jamais qu'une émigration de globules rouges assez restreinte et même inconstante.

Il serait plus praticable d'analyser la teneur du foie en fer après lavage des vaisseaux ou d'étudier la marche de la sécrétion biliaire et la composition de la bile au point de vue spécial de sa richesse en pigments ou de sa teneur en fer. Nous n'avons pas encore poursuivi jusqu'à résultat positif diverses tentatives faites dans cette direction. Nous croyons pouvoir nous résumer en disant que, dans diverses conditions expérimentales dont nous exposerons les principales au chapitre suivant, on peut observer dans le foie des mammifères (chiens, lapins, chats) un passage des globules rouges des vaisseaux dans les cellules hépatiques au sein desquelles ils subissent des métamorphoses régressives : dégénérescence pigmentaire et graisseuse (?).

Nous avons cherché d'élargir le champ de nos recherches afin d'étendre le plus possible les découvertes que nous avions faites chez un petit nombre de mammifères. Un fait nous avait vivement frappé : la nature hématique de nos sphérules est loin d'être évidente au premier coup d'œil; en effet, le plus souvent les globules rouges qui les composent sont dans un état d'altération tel qu'ils sont difficilement re-

connaissables; aussi maints histologistes auxquels nous avons montré nos préparations, se refusaient d'abord à admettre nos interprétations et il ne fallait pas moins de tous les arguments que nous venons d'exposér pour les convaincre. C'est que chez les mammifères les globules rouges adultes n'ont pas des caractères tellement tranchés qu'ils puissent partout et toujours être reconnus; pour peu qu'ils soient altérés, non tant dans leur forme que dans leur nature, ou déplacés de leurs territoires propres, les vaisseaux sanguins, comme lorsqu'ils se trouvent englobés par des phagocytes ou disséminés dans la matière colloïde des follicules de la glande thyroïde (Biondi, Langendorff, Hürthle), il faut une analyse très minutieuse pour arriver à établir leur identité. Il leur manque, en effet, un caractère qu'ils ont perdu au cours du développement phylogénique et ontogénique, nous voulons parler de l'élément nucléaire.

Afin de parer à ces inconvénients, nous avons songé à nous adresser à des espèces animales chez lesquelles les hématies sont plus caractéristiques. En descendant la série animale des vertébrés, à partir des oiseaux, les globules rouges sont nucléés et ovalaires; on pouvait s'attendre, quelles que fussent les altérations possibles de forme et de substance, à pouvoir, par des réactifs appropriés, déceler les traces des noyaux grâce à la chromatine dont ils sont imprégnés. Il était intéressant aussi de savoir si les conditions auxquelles nous avions soumis nos mammifères étaient efficaces chez d'autres espèces.

Les faits ont, surtout chez les oiseaux, assez bien répondu à notre attente.

Parmi les oiseaux, nous nous sommes adressé à des coqs, des poules et des pigeons. Nous n'avons jusqu'ici étudié sur ces sujets que l'effet des injections intraveineuses de peptone et de curare; tandis que la peptone s'est presque toujours montrée efficace, la curarisation de ces animaux, variée de diverses manières, n'a pas encore donné entre nos mais de résultats convaincants.

Nos expériences d'injection de peptone chez les oiseaux viennent singulièrement confirmer le processus de diapédèse étudié dans le foie des mammifères. L'infiltration des cellules hépatiques par des globules rouges nucléés est très démonstrative. On observe ici aussi une distribution par foyers; ces derniers peuvent être d'une étendue très variable. Le foie des oiseaux a conservé une structure tubuleuse manifeste; sur les coupes, on distingue un riche réseau de capillaires, dont les mailles sont occupées par les tubes de cellules hépatiques à lumière très étroite,

les canalicules biliaires. Les foyers en question s'étendent, tantôt à un ou plusieurs tubuli, tantôt à des groupes de tubuli constituant des territoires d'infiltration très larges.

La FIG. 19 représente la coupe, à peu près longitudinale, d'un tube glandulaire hépatique ; elle est empruntée au foie d'une poule chez laquelle nous avions fait une injection intraveineuse de peptone à 20 o/o très abondante qui fit succomber l'animal au bout de quinze minutes. Plusieurs cellules, dont on reconnaît assez distinctement les contours, hébergent soit un, soit deux éléments sur la nature desquels il est impossible de douter; ils ne sont, en effet, que peu ou point altérés, leur forme ovalaire est à peu de chose près conservée, leur protoplasme homogène légèrement jaunâtre et surtout leur noyau allongé, structuré, renfermant un réseau chromatique puissant, tout démontre leur origine hématique.

Dans le cas qui nous occupe et auquel la figure est empruntée, les foyers d'infiltration pour être assez clairsemés, distancés et peu étendus, n'en sont pas moins nets. Nous pouvons conclure de cette expérience, comme d'autres encore du reste, combien la diapédèse évolue rapidement à la suite de la peptonisation du sang chez les oiseaux.

Ce serait une erreur de croire que les éléments colorés du sang des oiseaux qui ont pénétré dans les cellules hépatiques se présentent toujours dans un état de conservation si manifeste. Vient-on à examiner des stades plus avancés, un grand nombre de globules rouges émigrés ont déjà subi des altérations plus ou moins prononcées; il en est dont le noyau seul est apparent tandis que le protoplasme est indistinct; le noyau subit à son tonr la chromatolyse, plusieurs se fragmente etc..

La FIG. 20 est la reproduction d'une partie d'un foyer très étendu (poule, 2 h. après injection de peptone à 20 o/o) dans lequel, à la suite d'une espèce de dislocation des éléments cellulaires et d'un certain degré de dilatation vasculaire, la structure tubulaire de la glande a perdu de sa netteté. Dans les travées parenchymateuses, on ne distingue plus les contours des cellules, les noyaux sont irrégulièrement distribués, etc.. On assiste ici à toutes les phases de la diapédèse : à côte de globules rouges devenus intercellulaires et plus ou moins modifiés, on en voit un grand nombre qui sont en voie d'effectuer leur sortie des vaisseaux.

Très instructifs sont les points de cette figure, où des globules rouges se trouvent fixés en partie dans les vaisseaux et en partie déjà dans les cellules hépatiques. Ils semblent pour la plupart effectuer leur pénétration suivant leur grand axe et il n'est pas rare de les voir se fragmenter déjà pendant le processus même de cette diapédèse.

On nous a objecté qu'il pourrait s'agir ici de produits artificiels : les globules rouges seraient entraînés hors des vaisseaux par le rasoir pendant la confection des coupes. Il n'en peut pas être ainsi, car nous n'avons jamais observé rien de semblable sur des coupes de foie d'oiseaux normaux. D'ailleurs, si l'objection était fondée, il faudrait que sur une même coupe microtomique les éléments fussent toujours entraînés dans la même direction; or, nous avons pu remarquer que des globules très voisins effectuent leur pénétration dans des sens très différents et parfois presque diamétralement opposés. On ne comprendrait pas pourquoi la diapédèse n'intéresse que les hématies et épargne les leucocytes; enfin, on ne pourrait, dans cette hypothèse rendre compte de la présence au sein des cellules hépatiques de globules chimiquement altérés.

On n'observe pas dans l'espèce, comme dans le foie des mammifères, une tendance des globules rouges à se réunir en agglomérats ou à s'agglutiner et à se fusionner en sphérules; ils restent le plus souvent isolés et se désagrègent séparément.

Nous avons obtenu nos meilleurs préparations en employant la liqueur de HERMANN; le sublimé corrosif semble altérer les globules émigrés, il les fixe sous forme de globules arrondis dont le noyau est plus ou moins reporté à la périphérie.

La méthode d'ALTMANN exige la confection de coupes très minces parce que les éléments renferment une surabondance de granules fuchsinophiles; les globules rouges sont colorés par la fuchsine acide d'une façon homogène dans toute leur masse.

Nous avons aussi étudié des stades tardifs; on ne trouve plus alors trace de globules rouges plus ou moins intacts dans les cellules hépatiques, tout au plus y rencontre-t-on des granulations pigmentaires jaunes ou jaune brunâtre et des granulations graisseuses; un fait assez constant et qu'on ne retrouve point chez les mammifères, c'est l'infiltration pigmentaire des travées conjonctives servant de soutien aux vaisseaux.

Ce n'est qu'après bien des échecs que nous sommes parvenu à découvrir les mêmes phénomènes chez la grenouille. Comme chez les oiseaux, la curarisation s'est toujours montrée inefficace. Quant aux injections de peptone, elles ne nous ont jamais rien révélé tant que nous les pratiquions dans les sacs lymphatiques dorsaux; par contre, nous avons pleinement réussi par les injections intraveineuses de peptone à 20 o/o, injections très copieuses, en égard au poids de l'animal ; nous avons même pu observer des cas où la diapédèse avait évolué avec une in-

tensité extraordinaire si bien que dans la plupart des cellules on pouvait trouver des débris corpusculaires hématiques.

Les métamorphoses des globules rouges pénétrés à l'intérieur des cellules hépatiques chez la grenouille, sont rapides et profondes. Ils perdent leur forme de disques elliptiques pour prendre celle de globules ovalaires ou sphériques; leur protoplasme subit une transformation chimique que les liqueurs de FLEMMING et de HERMANN sont très propres à mettre en lumière.

Par les figures 21, 22, 23, 34 et 25 nous avons essayé de représenter quelques unes des phases de la métamorphose. Il semble que, déjà à l'intérieur des vaisseaux, le noyau peut quitter le globule, nombre d'images parlent dans ce sens, et l'on est tenté d'admettre que pour beaucoup de globules ainsi scindés, le protoplasme et le noyau effectuent séparément leur passage dans les cellules hépatiques; nous avons, en effet, rencontré souvent comme enclaves cellulaires, soit des noyaux ou des débris nucléaires privés de leur protoplasme, soit des masses protoplasmiques sans noyau; mais on peut se demander si ces images ne sont pas la conséquence d'altérations intéressant plus rapidement tantôt le protoplasme tantôt le noyau; et de fait, il n'est pas rare de trouver des noyaux relativement bien conservés dont le protoplasme n'existe plus que sous forme de traces, FIG. 21.

Si dans la plupart des globules émigrés on n'aperçoit plus le noyau, cela peut résulter d'une sorte de dissolution de sa substance; on remarque, en effet, très souvent que le centre est clair, FIG. 22 et 25; cela provient aussi de ce que les globules ont pris une forme sphérique et que le centre est vu sous une épaisseur plus grande que la périphérie; en faisant varier la vis du microscope, on peut encore distinguer les traces d'un noyau devenu anguleux, étoilé, FIG. 23; cela provient encore de la teinte bleu d'indigo très foncée que prend le protoplasme. En dernière analyse les globules émigrés finissent par subir soit une imbibition, FIG. 25, qui les mène à la dissolution, soit une désagrégation en débris, FIG. 24.

Les données recueillies chez les oiseaux et chez la grenouille viennent non seulement appuyer nos observations et interprétations des phénomènes étudiés chez les mammifères, mais encore donner à nos expériences un caractère de généralité d'un haut intérêt.

Dans cet ordre d'idées nous avons encore à présenter des arguments plus péremptoires. Pour obtenir des pièces à conviction aussi indiscutables que celles que nous ont fourni nos expériences sur les oiseaux, nous avons imaginé des expériences qui, quelque singulières qu'elles puis-

sent paraître au premier abord, ont cependant bien répondu à notre atttente; nous nous sommes demandé si l'on ne pourrait pas provoquer le passage des globules rouges nucléés des oiseaux dans les cellules hépatiques d'un mammifère. Dans ce but nous avons à diverses reprises pratiqué chez des chiens une transfusion du sang de coq fraîchement défibriné, après soustraction d'une quantité sanguine équivalente à celle que nous nous proposions d'injecter; ensuite, chez le chien ainsi traité, nous pratiquions une injection de peptone. Nous avons réussi dans deux cas et nous avons obtenu ainsi des préparations toutes particulières qui montrent la présence sinon bizarre, du moins très curieuse de globules rouges nucléés au sein des cellules hépatiques.

Dans la FIG. 26 on voit quelques cellules hépatiques du chien envahies par des globules rouges du sang de coq. Il est vrai que ces globules nucléés ne sont pas dans un état de conservation bien parfait; mais déjà dans les vaisseaux on observe des altérations, ce qui ne doit guère étonner si l'on considère que le sang de coq avait été défibriné par le battage. D'ailleurs, il s'agit ici d'une tranfusion de sang hétérogène; or, on sait, par les travaux de LANDOIS (1) surtout, que le sang d'une espèce exerce une action délétère sur les globules rouges du sang d'une autre espèce; aussi nos transfusions étaient-elles suivies d'une hémoglobinurie intense. Dans les vaisseaux, les globules rouges, tant nucléés que non nucléés, ont en grande partie perdu leur hémoglobine, mais dans les cellules hépatiques cette disparition de la matière colorante propre aux hématies est poussée encore plus loin et l'on ne reconnaît le plus souvent que des noyaux ou des débris nucléaires, tandis que la zone protoplasmatique qui les entoure est devenue, ou complètement indistincte ou très vaguement représentée par un espace plus ou moins ovalaire et plus clair situé autour de l'élément nucléaire.

On remarque également, et en même temps, la diapédèse des globules rouges sans noyau du chien transvasé, mais comme leur décoloration est poussée très loin, ils échappent très facilement à l'observation et c'est pour ce motif peut-être qu'ils semblent être beaucoup moins nombreux que les globules nucléés. Nous croyons cependant, après un examen attentif des préparations, pouvoir affirmer qu'ils sont réellement en minorité et que dans l'espèce la diapédèse intéresse de préférence les globules rouges du sang hétérogène.

Dans les mêmes préparations, les cellules hépatiques renferment beaucoup de grains presque noirs et plus volumineux que ceux qu'on rencontre d'ordinaire quand les éléments sont infiltrés de graisse ou de

(1) Loc. cit..

pigments; ces grains ne sont pas constitués par de la graisse mais sont probablement de nature pigmentaire; entre eux et les débris des globules rouges nucléés, on observe des transitions, en sorte qu'on est tenté d'admettre qu'ils résultent de modifications chimiques des noyaux des globules du sang hétérogène injecté,

Il était assez légitime d'espérer de pouvoir réaliser la contre-épreuve : pratiquer chez des oiseaux des transfusions de sang défibriné de mammifères suivies d'injections de peptone; de quelque manière que nous ayons essayé de résoudre le problème, nous avons échoué jusqu'aujourd'hui; nos oiseaux (coqs, poules, dindes) n'ont pas résisté à des transfusions même minimes de sang défibriné de chien ou de lapin. Le grand inconvénient des expériences de ce genre, c'est la formation de thromboses s'étendant jusque dans le cœur droit; il semble aussi que le sang des mammifères injecté dans les veines des oiseaux exerce une action toxique intense. Tous nos sujets d'expérience ont succombé pendant ou aussitôt après la transfusion.

Pour terminer ce chapitre, nous ferons une remarque importante : ni chez les oiseaux ni chez la grenouille, on n'observe d'émigration concomitante de leucocytes; il en est de même dans les cas de transfusion de sang d'oiseau chez le chien.

III.

Nous allons maintenant faire connaître les diverses conditions dans lesquelles on peut observer les phénomènes décrits plus haut.

Comme on le verra par ce qui va suivre, nous nous sommes efforcé de diverses façons de remonter à la cause immédiate des faits observés; malgré les nombreuses tentatives faites dans ce but, nous ne sommes pas parvenu jusqu'aujourd'hui à dégager les facteurs simples en jeu. Force nous est donc d'énumérer sommairement les différents cas dans lesquels nous avons pu constater la diapédèse des globules rouges dans le foie et ce dans l'ordre dans lequel nous avons pratiqué nos expériences.

La première fois qu'il nous a été donné de découvrir des sphérules intracellulaires hépatiques, ce fut chez un chien profondément morphinisé et ensuite curarisé, dont nous entretenions artificiellement la respiration et sur lequel nous avions injecté par la veine jugulaire des doses très copieuses d'eau distillée :

Ce chien mâle, de 7,500 gr., reçut en injection souscutanée 8 cgr. de chlorhydrate de morphine. A 3 h. on pratique la curarisation et la respiration artificielle. A 3 h. 1/4 on injecte lentement par la veine jugulaire cutanée 50 cc. d'eau distillée en une seule fois De demi-heure

à demi-heure, on injecte la même dose d'eau distillée. On observe très rapidement une hémoglobinurie d'intensité progressive. Vers 6 h., après injection de 300 cc. d'eau distillée, on remarque que le sang suinte par la plaie du cou et qu'il coagule tardivement. A 6 h. 30, nouvelle injection; à 6 h. 40, on arrête la respiration artificielle et l'on saigne l'animal par l'artère crurale.

Les préparations microscopiques du foie de cet auimal nous montrèrent des enclaves cellulaires assez rares, tout au plus pouvait-on en compter une dizaine par lobule.

Leur apparition relativement constante dans des cas analogues (4 fois sur 6) excita notre curiosité; nous nous proposâmes de les étudier, afin de déterminer leur nature et la cause de leur apparition. Bien que, après des recherches bibliographiques, nous nous étions convaincu que nul auteur n'eut signalé leur présence dans les conditions normales, il nous parut indispensable d'examiner, d'après nos méthodes, le foie de chiens normaux bien portants à l'état de jeûne et à diverses périodes de la digestion. Toutes nos recherches, comme nous l'avons déjà dit, concordent à prouver que jamais on ne trouve semblables formations dans le foie d'animaux normaux, tels que chiens, lapins, chats, cobayes, rats et souris.

Après qu'une analyse de nos sphérules nous eut convaincu de leur origine hématique, il nous restait à dégager la cause efficiente dans des expériences analogues à celles citées plus haut. Nous pouvions suivre deux voies : procéder par exclusion et rechercher séparément l'influence de l'empoisonnement par la morphine, par le curare et par les injections d'eau distillée, ou bien analyser les divers symptômes généraux qui surviennent au cours de nos expériences. Nous avons trouvé que jamais l'empoisonnement par la morphine à quelque dose qu'on l'administre en injection souscutanée chez le chien, n'est à même de provoquer une infiltration de globules rouges dans les cellules hépatiques.

D'autre part, dans diverses expériences de curarisation simple ou d'injections intraveineuses exclusives d'eau distillée sur des chiens morphinisés, nous constations tantôt la présence tantôt une absence complète de sphérules, malgré un examen minutieux portant sur un grand nombre de coupes microtomiques de divers fragments pris dans les divers lobes du foie.

Parmi les symptômes les plus remarquables qu'on pouvait noter au cours de nos expériences d'injection d'eau distillée sur des chiens soit curarisés soit simplement morphinisés ou chloroformisés, l'un des plus constants était l'hémoglobinurie. Ce symptôme témoignait d'une dissolution de la matière colorante des globules rouges lesquels devaient se

trouver profondément atteints dans leur vitalité; d'ailleurs, l'examen concomittant de la rate de ces sujets d'expérience démontrait la présence d'une grande quantité de globules rouges englobés par des phagocytes et une infiltration pigmentaire.

Il était dès lors légitime de supposer qu'à la suite de ces injections nocives, la vitalité d'un grand nombre de globules rouges se trouvait altérée ou détruite et que, ces éléments étant devenus en quelque sorte des corps étrangers dans l'organisme, ce dernier cherchait à s'en débarrasser par diverses voies. Nous pouvions nous attendre, si cette hypothèse était fondée, à voir d'autres substances à action délétère analogue sur les globules rouges entraîner les mêmes phénomènes. A cet effet, nous avons empoisonné des chiens par la toluylènediamine; ici l'on pouvait observer les faits sur lesquels AFANASSIEUW (1) a déjà appelé l'attention, notamment l'ictère; dans la rate et dans le foie on trouvait des globules rouges déchus englobés par des phagocytes, les cellules hépatiques renfermaient une grande quantité de pigment, mais pas de globules rouges, pas de sphérules.

L'empoisonnement par le chlorate de potassium (MARCHAND) (2) produit toujours une hémoglobinurie intense; l'empoisonnement par le binitrobenzol, (HUBER) (3), sans entraîner l'hémoglobinurie, détruit une grande quantité de globules rouges. L'examen du foie au point de vue de la présence de sphérules intracellulaires nous a toujours fourni des résultats négatifs.

Un autre symptôme également fréquent dans nos premières expériences était la diminution de la coagulabilité du sang : dans la plupart des cas d'injections copieuses d'eau distillée, vers la fin de l'expérience, quand le sang avait subi une dilution ou un lavage à un degré plus ou moins prononcé, on pouvait constater une hémorrhagie en nappe par la plaie du cou, hémorrhagie difficile à arrêter, vu que les caillots obturateurs des vaisseaux ne pouvaient plus se former. Nous étions donc amené à penser que cette diminution de la coagulabilité n'était pas sans influence sur les phénomènes que nous constations dans le foie.

Les moyens qui nous sont offerts pour rendre le sang incoagulable ou pour retarder la coagulation, deviennent de jour en jour plus nombreux.

Parmi ces moyens il faut citer en première ligne les injections intravei-

(1) AFANASSIEUW : *Vergiftung mit Toluylendiamin*; Zeitschr. f. klin. Med., Bd. VI, 1883. — AFANASSIEUW : *Ueber anat. Veränder. der Leber, u. s. w.*; Pfluger's Arch., Bd. 30, 1882.

(2) MARCHAND : *Giftige Wirkung chlorsauren Salze*; Arch. f. exp. Patholog., Bd. XXII, 1886 u. XXIII, 1887; Virch. Arch., Bd. 77.

(3) HUBER : *Die Giftwirk. d. Dinitrobenzols*; Virchow's Arch., Bd. 77.

neuses de peptone, d'après SCHMIDT-MÜLHEIM (1), FANO (2), POLLITZER (3) et GROSJEAN (4) ; ensuite l'injection intraveineuse de propeptone d'après POLLITZER (3) et GROSJEAN (4); l'injection d'extrait de têtes et de corps de la sangsue officinale, d'après HAYCRAFT (5), l'injection de pepsine, d'après ALBERTONI (6); l'injection d'extrait de muscles d'écrevisses, d'albumine d'œuf de poule, d'aprés HEIDENHAIN (7); la défibrination totale du sang, d'après DASTRE (8), etc..

Divers empoisonnements diminuent aussi la coagulabilité du sang, de même que la mort par asphyxie, etc..

Nous nous sommes adressé d'abord aux injections intraveineuses de peptone :

Chien de 17 kgr. morphinisé, reçoit à 11 1/2 h. en une fois, par la veine jugulaire externe, 64 cc. d'une solution de peptone à 10 o/o dans la solution physiologique de NaCl (6 o/oo); on recueille par l'artère crurale une petite quantité de sang qui reste fluide jusqu'au lendemain. L'animal est sacrifié à 1 1/2 heure par hémorrhagie.

L'examen histologique du foie nous fit assister à une infiltration véritablement énorme des cellules hépatiques par des sphérules de toute forme et de tout volume.

Nous avons répété fréquemment ces expériences d'injection de peptone en variant la durée de la survie de l'animal. Nous pouvons conclure des résultats obtenus que dans les cas où, après injection intraveineuse de peptone chez le chien, on observe un retard notable dans la coalation du sang, on peut trouver dans le foie des sphérules intracellulaires.

Le nombre des sphérules n'est en rapport, ni avec la quantité de peptone injectée, ni avec la durée du retard de la coagulation, ni avec celle de la survie de l'animal.

---

(1) SCHMIDT-MÜLHEIM : *Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiol. Bedeut.*; Arch. f. Phys., 1880, S. 33.

(2) FANO : *Das Verhalt. des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe*; Arch. f. Physiol., 1881, S. 277.

(3) POLLITZER : *Kühne's Albuminosen und Peptonen*; Verhandl. der naturhist. med. Vereins zu Heidelb., N. F. Bd. III, Heft 4, S. 292.

(4) GROSJEAN : *Recherches sur l'action physiolog. de la propeptone et de la peptone*; Arch. de Biologie, t. XII, fascic. 3, p. 38.

(5) HAYCRAFT : *Ueber die Einwirkung eines Sekretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes*; Arch. f. exp Path. u. Pharmak., 1884, Bd. XVIII.

(6) ALBERTONI : Loc. cit.

(7) HEIDENHAIN : *Versuche und Frage zur Lehre von der Lympbildung*; Arch. f. die ges. Physiol., Bd. 49, 1891.

(8) DASTRE : *Sur la défibrination du sang artériel*; Arch. de Physiol. norm. et pathol., janvier 1893, p. 169.

Fallait-il pour expliquer les phénomènes observés invoquer une action spécifique encore inconnue de la peptone, ou devrait-on mettre tout sur le compte des modifications de la coagulabilité du sang ? La plupart de nos expériences semblaient parler en faveur de cette dernière alternative; en effet :

1° On peut injecter chez le chien des doses énormes de peptone sans altérer la coagulabilité du sang pourvu qu'on procède lentement et par doses fractionnées. Dans ces cas on cherche en vain des sphérules hépatiques.

2° Chez le lapin et chez le chat, la peptone n'exerce d'action sur la coagulabilité qu'à des doses très fortes; aussi, n'avons-nous retrouvé de sphérules dans le foie de ces animaux qu'après injection de doses très considérables de la solution de peptone (20 o/o).

Devant ces résultats nous avons songé à modifier la coagulabilité du sang sans introduire dans le torrent circulatoire de substances étrangères. DASTRE (1) a fait connaître un nouveau procédé pour rendre le sang incoagulable; il consiste dans la défibrination totale du sang artériel. Cette opération qui avait déjà été réalisée par BIZZOZERO et C. SANGUIRICO (2) consiste à pratiquer une série de saignées successives alternant avec des réinjections du sang défibriné. Le sang des premières prises se coagule rapidement, celui des dernières prises, pauvre en fibrine, se coagule de plus en plus lentement.

La marche de l'opération exige quelques précautions; pour ne pas s'exposer à voir succomber l'animal, il importe que le taux des soustractions sanguines ne dépasse pas le cinquième de la masse totale du sang; il faut réchauffer le sang défibriné à 38° et le réintroduire à cette température ; il faut aussi employer les moyens appropriés pour empêcher l'animal de se refroidir.

Je donne comme exemple l'expérience suivante :

Chien mâle de 5,200 gr. morphinisé. Quantité totale de sang évalué à 416 gr., c'est-à-dire 1/12,5 du poids du corps (BUNTZEN). On place une canule dans la veine jugulaire externe, une autre dans l'artère crurale. On commence à 4 h.. On fait neuf prises et réinjections successives. Pour compenser les pertes dues aux transvasements, on recourt à du sang fraîchement défibriné d'un autre chien. Les prises sont de 70 gr., soit un

---

(1) DASTRE : Loc. cit., p. 38.

(2) BIZZOZERO et SANGUIRICO : *Du sort des globules rouges dans la transfusion du sang défibriné*; Arch. ital. de Biolog., t. VII, 1886, p. 279.

(3) BIZZOZERO : *Sur les plaquettes du sang des mammifères*; Arch. ital de Biolog., t. XVI, p. 375.

peu plus que le 1/6 de la masse totale. Les injections se font après défibrination des prises par le battage et sous une température de 38°.

4 h.	1e prise	4 h. 10	1e tranfusion
4 h. 20	2e »	4 h. 30	2e »
4 h. 40	3e »	4 h. 55	4e »
5 h. 05	4e »	5 h. 25	4e »
5 h. 35	5e »	6 h.	5e »
6 h. 10	6e »	6 h. 35	6e »
6 h. 40	7e »	7 h.	7e »
7 h. 10	8e »	7 h. 40	8e »
7 h. 50	9e »	8 h. 30	9e »

On sacrifie l'animal à 9 heures.

A partir de la 6e prise on constate que les plaies du cou et de l'aine donnent lieu à un suintement sanguinolent. La durée du battage nécessaire pour défibriner le sang augmente à chaque prise, tandis que chaque fois la quantité de fibrine recueillie diminue. La dernière prise ne fournit plus que des traces de fibrine. Le sang recueilli par l'hémorrhagie finale, n'était pas encore coagulé le lendemain à 9 heures.

Nous avons répété cette expérience deux fois chez le chien et une fois chez le lapin. Dans les trois cas nous avons trouvé dans le foie des sujets d'expérience une énorme quantité de sphérules intracellulaires.

Nous pouvions croire être arrivé à la solution du problème et tenir comme probable que la cause prépondérante de l'apparition de nos sphérules était l'incoagulabilité du sang. La marche ultérieure de nos expériences est cependant venue infirmer cette opinion.

Les injections de propeptone chez le chien exercent une action anticoagulante encore plus marquée que les injections de peptone. Or, quelque dose de propeptone que nous ayons injectée à nos chiens, nous n'avons jamais pu découvrir de traces de sphérules dans le foie (4 cas), malgré que la coagulabilité du sang ait subi des retards très notables (jusqu'à plusieurs jours). De même chez des lapins et des chats, les injections se sont montrées absolument inefficaces à notre point de vue spécial; il est vrai que l'action anticoagulante de la propeptone chez le chat et surtout chez le lapin est de beaucoup moins évidente que chez le chien.

HAYCRAFT (1), le premier, a appelé l'attention sur l'action anticoagulante de l'extrait de têtes et de corps de sangsues. Nous avons essayé cet extrait sur des chiens et des lapins.

(1) HAYCRAFT : Loc. cit., p. 38.

En suivant exactement les prescriptions de l'auteur, nous avons essayé séparément l'action des extraits de têtes et de corps de la sangsue officinale. Entre nos mains les extraits de têtes sont restés inactifs, tandis que les extraits du reste du corps avaient une action anticoagulante intense.

Extrait de têtes (1). Lapin de 2500 gr., à 6 h. 8, saignée préalable. Le sang coagule au bout de 8 minutes; coagulation complète au bout de 11 minutes; à 6 h. 10, injection de 12 cc. d'extrait de têtes (correspondant à 12 têtes); à 6 h. 15, hémorrhagie; la coagulation commence au bout de 3 1/2 minutes et est complète au bout de 12 minutes.

Chien de 3300 gr.; à 4 h., saignée préalable. Coagulation commence à 4 h. 6 et est complète à 4 h. 20.

A 4 h. 10, injection de 15 cc. d'extrait de têtes (correspondant à 15 têtes); à 4 h. 15, saignée; sang commence à coaguler à 4 h. 22, coagulation complète à 4 h. 36; à 4 h. 20, nouvelle saignée; à 4 h. 40, coagulation complète.

Plusieurs autres expériences ont montré l'inefficacité de l'extrait de têtes de nos sangsues.

Par contre, l'extrait du corps des mêmes sangsues et spécialement l'extrait de queues s'est montré très actif.

Extrait de queues (2). Lapin de 2700 gr., saignée préalable 4 h. 15. Coagulation commence à 4 h. 18; coagulation complète à 4 h. 30.

Injection de 17 cc. d'extrait de queues (17 queues) à 4 h. 20.

Nouvelle saignée à 4 h. 30, coagulation commence à 5 h. 20, non complète à 8 h. 40, complète le lendemain.

Une autre expérience sur le lapin est tout à fait analogue à la précédente.

Chien de 4900 gr. Saignée préalable à 5 h. 46. Le sang commence à coaguler à 5 h. 49; coagulation complète à 5 h. 53.

A 5 h. 48, injection de 15 cc. d'extrait de queues (15 queues); à 5 h. 54, hémorrhagie; la coagulation n'a pas encore commencé à 9 h. (le lendemain à 8 h. on ne peut pas encore retourner le vase, vers 12 h. coagulation complète).

A 6 h. 16, nouvelle saignée. Le sang reste parfaitement liquide jusqu'au lendemain à 8 h..

---

(2) Côté de la petite ventouse.

(1) Côté de la grande ventouse.

Nous possédons ainsi deux expériences chez le lapin et trois chez le chien où l'extrait de queues de sangsues s'est montré très actif au point de vue du retard qu'il produit dans la coagulation du sang.

Dans tous les cas d'injections de ces extraits, nous avons soigneusement examiné le foie, jamais nous n'avons pu y rencontrer des traces de sphérules.

Comme l'a montré ALBERTONI, l'injection de pepsine, et, comme l'a signalé HEIDENHAIN, l'injection d'albumine d'œufs de poule retardent la coagulation du sang. Nous avons pratiqué pareilles injections sur des chiens et nous avons pu nous convaincre de l'action anticoagulante de ces substances; jamais ces expériences ne nous ont permis de découvrir des sphérules dans les cellules hépatiques.

Nous avons donc dû renoncer à attribuer à l'incoagubilité du sang la cause des phénomènes que nous avons décrits dans le foie.

Dans ces derniers temps nous avons tenté de pousser plus loin l'analyse des cas dans lesquels nous avons observé des sphérules à la suite de la simple curarisation. Diverses circonstances tendaient à nous faire supposer qu'il faut, pour voir apparaître nos enclaves cellulaires hépatiques, provoquer pendant un temps plus ou moins long un certain degré d'asphyxie en diminuant la respiration artificielle jusqu'au minimum compatible avec la survie des sujets d'expérience (chiens). Dans ce but, nous avons institué plusieurs expériences de contrôle.

a) Petit chien de 2300 gr.. Curarisation à 7 1/2 du matin et respiration artificielle optimale de manière à produire de larges excursions thoraciques; à 7 1/4 du soir, on le sacrifie par destruction du bulbe et on enlève rapidement des fragments du foie. L'examen démontre une absence complète de sphérules.

b) Chien de 4500 gr.. Curarisation à 3 h.. Respiration artificielle optimale jusqu'à 4 1/2 h.. Ouverture de la cavité abdominale; à l'aide de ciseaux, on enlève en trois endroits différents un fragment de tissu hépatique et on arrête l'hémorrhagie au moyen du thermocautère. Fermeture de la plaie, et aussitôt après (4 h. 3/4), respiration artificielle minimale jusqu'à 7 h.. Mort par section du bulbe. On prend divers fragments du foie.

Résultat : Dans les premiers fragments, absence complète des sphérules; dans les seconds, présence dûment constatée de sphérules assez rares, il est vrai.

La valeur de cette dernière expérience, qui, prise isolément, semblerait concluante, est singulièrement compromise par cette circonstance importante que depuis lors nous avons en vain cherché à la

répéter. Force nous est donc de n'accepter les résultats de cette expérience qu'avec une extrême réserve, en se sens qu'il se pourrait que dans les premiers fragments l'absence des sphérules fut fortuite, ou que l'apparition de ces enclaves dans les seconds fragments ne soit pas tant dù au degré d'asphyxie plus ou moins prononcé auquel nous avons soumis l'animal, qu'à un autre facteur dont la nature nous a échappé.

Il nous semble d'ailleurs d'autant plus indiqué d'abandonner notre première idée d'attribuer un rôle à l'asphyxie, que nous n'avons jamais observé la diapédèse des globules rouges, ni chez des grenouilles ni chez un lézard curarisés, où cet empoisonnement entraîne la suppression de la respiration pulmonaire et, par conséquent, entraîne, si non l'asphyxie complète, du moins une diminution de l'hématose, surtout chez le lézard, où la respiration cutanée ne peut pas contrebalancer la respiration pulmonaire au même degré que chez la grenouille.

Les oiseaux ne nous ont donné de résultats qu'avec les injections intraveineuses de peptone. Pour réussir, il faut que ces injections soient très copieuses; ainsi, la figure 19 provient du foie d'une poule qui reçut une injection intraveineuse de 29 cc. de peptone à 20 o/o et qui succomba au bout de quinze minutes. La figure 20 représente un foyer d'infiltration recueilli chez une poule qui reçut 22 cc. d'une solution de peptone à 20 o/o et fut sacrifiée deux heures après. La première pesait 950 gr., la seconde 1200 gr.. Des doses moins copieuses ou moins concentrées se sont montrées inefficaces.

Nous n'avons pas eu l'occasion de nous assurer si ces injections exercent une action anticoagulante.

De nombreux essais de curarisation chez les oiseaux nous ont constamment donné des résultats négatifs (coqs, poules et pigeons).

Sur les grenouilles, nous n'avons également pas réussi par l'empoisonnement par le curare, comme nous l'avons dit plus haut; nous n'avons rien obtenu par des injections de peptone dans les sacs lymphatiques dorsaux ; pour arriver à des résultats, il faut pratiquer des injections de peptone directement dans les veines et à fortes doses : 3 à 4 cc. de solution de peptones à 20 o/o (pour des grenouilles de 70 à 90 gr.). Nous avons utilisé pour ces injections soit la veine abdominale soit la vena cutanea magna; ces peptonisations du sang sont souvent rapidement mortelles.

Enfin, voici le procédé que nous avons employé pour déterminer la diapédèse de globules du sang d'oiseaux dans le foie du chien; nous avons obtenu des résultats positifs dans deux cas et nous résumons l'un d'entre eux :

—

Chien de 3188 gr. morphinisé. On place une canule dans la veine jugulaire externe, une autre dans l'artère crurale.

A 2 1/2 heures, on saigne un coq fort et bien portant et l'on défibrine le sang par le battage, on passe à l'étamine et on le maintient à une température de 38°.

A 3 h., on pratique par l'artère crurale du chien une saignée de 40-45 cc. de sang. La coagulation commence à 3 h. 4 et est complète à 3 h. 15.

A 3 h. 5, on injecte lentement par la veine jugulaire externe 45 cc. de sang défibriné du coq. A 3 h. 16, injection rapide de 18 cc. d'une solution de peptone à 10 o/o. A 3 h. 25, on soutire 5 cc. de sang; la coagulation commence à 3 h. 55, mais n'est pas encore complète à 8 h..

Mort par hémorrhagie à 5 h. 1/2. Urines d'un rouge très foncé, donnant au spectroscope les raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine; au miscroscope, on ne trouve pas de globules rouges dans le sédiment.

Vu le point où en sont nos expériences, est-il possible de nous rendre compte des phénomènes que nous venons de décrire?

La cause immédiate nous échappe encore, mais nous pouvons émettre sur la signification du processus quelques considérations assez fondées. Dans toutes nos expériences la diapédèse se limite au foie. Dans la rate, on trouve d'ordinaire une grande quantité de phagocytes englobant des globules rouges déchus et des granulations pigmentaires; on y rencontre aussi des masses pigmentaires libres. Chaque fois que nous avons examiné des stades tardifs, on observait dans la rate et dans la moelle osseuse un processus d'hématopoièse dont témoignait la présence d'un grand nombre de globules rouges nucléés en repos et de cytoblastes en voie de division caryocinétique.

Dans les reins on remarquait une dégénérescence graisseuse étendue aux canalicules contournés. Nous n'avons rien pu observer de spécial dans les autres organes.

Si nous tenons compte de ces faits et si nous nous rappelons que dans beaucoup de cas nous avons constaté le symptôme d'hémoglobinurie (injection d'eau distillée, défibrination, injection de sang hétérogène), nous sommes autorisé à admettre une destruction des globules rouges du sang; nous avons signalé plus haut qu'on peut voir des globules altérés dans les vaisseaux. Nous sommes donc porté à croire que les globules émigrés dans

les cellules hépatiques sont des éléments déchus et que l'organisme cherche à s'en débarrasser par cette voie.

Remarquons que ce n'est pas là le processus ordinaire par lequel l'économie animale se débarrasse, soit des corps étrangers introduits dans le torrent circulatoire soit des globules rouges déchus. Il résulte des travaux de von RECKLINGHAUSEN, PONFICK, HOFFMANN et LANGERHAUS, POPOFF, ASCH et d'autres (1) que, lorsque le sang renferme des quantités considérables de globules rouges détruits ou de granulations pigmentaires, ces éléments, devenus corps étrangers, sont rapidement englobés par des phagocytes et, venant à passer par le systme vasculaire du foie, se logent en partie dans les capillaires du tissu conjonctif périportal et ceux de la zone périphérique des lobules hépatiques. Plus tard, ils émigrent des vaisseaux pour envahir le tissu conjonctif périportal. A l'intérieur des lobules, les cellules étoilées de KUPFFER peuvent s'emparer des débris corpusculaires et des granulationss pigmentaires.

Nous n'avons pas observé pareille phagocytose qui prépare l'élimination des globules rouges et des produits de leur destruction; mais nous avons vu au contraire que les globules dégénérés passent directement dans les cellules hépatiques; des globules blancs les accompagnent très rarement. Devant ces faits, on ne peut s'empêcher de se reporter aux phénomènes qui se passent dans les tissus enflammés. Ils sont trop connus pour que nous ayons besoin de les rappeler. Ils consistent essentiellement en dilatations vasculaires, ralentissement du courant sanguin, émigration de globules blancs et transsudation. Cette émigration ne se borne pas aux seuls leucocytes; règle générale, un certain nombre de globules rouges traversent également la paroi des vaisseaux; mais, si l'on est presque unanime à considérer l'émigration des leucocytes comme un phénomène actif, la diapédèse concomittante des globules rouges est regardée comme accessoire et passive. Dans l'infiltration spéciale que nous avons décrite au sein de la glande hépatique, les rôles sont renversés : les globules rouges émigrent en quantité prépondérante et les globules blancs qui les accompagnent parfois sont en infime minorité. Faut-il considérer ici cette diapédèse comme active? Nous ne le pensons pas. Les globules rouges, en effet, ne se montrent jamais doués de cette activité spéciale qui est propre aux leucocytes, véritable puissance réactionnelle qui se réveille dans l'inflammation. On pourrait être tenté d'admettre, pour expliquer les faits, une lésion trophique des capillaires, un ramollissement par imbibition de la matière cimentaire

(1) Voir bibliographie, p. 48 et suiv.

constituant les stomates d'ARNOLD (1), permettant la filtration d'éléments figurés du sang; dans cette hypothèse, la lenteur du courant sanguin dans le foie pourrait être considérée comme favorisant le processus et expliquerait pourquoi on ne rencontre pas le phénomène ailleurs; mais on ne comprendrait pas pourquoi les globules blancs accompagnent si rarement les globules rouges.

Nous croyons plutôt devoir considérer les globules rouges englobés par les cellules hépatiques comme des éléments déchus, absolument passifs et attribuer aux cellules hépatiques des propriétés phagocytaires. Des expériences, déjà anciennes d'ailleurs, prouvent que les éléments parenchymateux du foie peuvent arrêter à leur passage des corps étrangers artificiellement introduits dans le torrent circulatoire (2).

Si nos recherches ont attiré l'attention sur des faits nouveaux, elles soulèvent plus de questions qu'elles n'en résolvent. Nous nous proposons de poursuivre cette étude.

---

(1) ARNOLD : Loc. cit.

(2) Consulter les travaux cités, p. 49.



EXPLICATION DES FIGURES

PLANCHE I.

FIG. 1. Coupe transversale d'un lobule du foie enlevé du chien deux heures après injection de peptone à 10 o/o (30 cgr. par kilogr.). Sublimé corrosif. Triple coloration (hématoxyline, éosine, safranine). ZEISS, objectif A, ocul. 2, tube étiré.

NOTA. Toutes les figures qui suivent, jusqu'à la FIG. 8 inclusivement, sont empruntées au lobule représenté par la FIG. 1.

FIG. 2. Groupe de cellules hépatiques constituant un foyer d'infiltration. Même fixation, même coloration. HARTNACK, obj. 9, oc. 3, tube étiré.

FIG. 3. Cellule hépatique mononucléée renfermant 4 sphérules de dimensions diverses. ZEISS, obj. à immersion 1/18, oc. 2, tube étiré.

FIG. 4. Cellule hépatique binucléée renfermant un élément en forme de boudin. HARTNACK, obj. 9, oc. 3, tube étiré.

FIG. 5, *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*. Série de formes de sphérules intracellulaires. Même grossissement.

FIG. 6. Cellule hépatique binucléée renfermant deux sphérules peu chromophiles et structurées. Même grossissement.

FIG. 7. Cellule hépatique renfermant une sphérule peu chromophile et non structurée. Même grossissement.

FIG. 8. Cellule hépatique à sphérules peu chromophiles avec présence d'un leucocyte.

PLANCHE II.

FIG. 9. Foyer d'infiltration. Foie de chien après 3 heures de curarisation. État de jeûne. Méthode d'ALTMANN. HARTNACK, obj. 9, oc. 3, tube étiré.

FIG. 10. Cellule hépatique renfermant deux noyaux et deux sphérules. Foie de chien après deux heures de curarisation et vers la septième heure de la digestion. Méthode d'ALTMANN. ZEISS, obj. à immersion 1/12, oc. 2, tube étiré.

FIG. 11. Cellule hépatique de chien, après deux heures de peptonisation; elle renferme un élément homogène décoloré, *a*, et une sphérule structurée et colorée, *b*. Acide osmique 2 o/o. Safranine. ZEISS, obj. à immersion 1/18, oc. 2, tube étiré.

FIG. 12, *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*. Série de formes de sphérules intracellulaires structurées. Même expérience, même fixation et même coloration. ZEISS, obj. à immersion 1/12, oc. 2, tube étiré.

FIG. 13. Cellule hépatique renfermant deux globules rouges. Même expérience, même fixation et même coloration. HARTNACK, obj. 9, oc. 3. Tube rentré.

FIG. 14. Cellule hépatique renfermant deux globules rouges en voie de coalescence. HARTNACK, obj. 9, oc. 3. Tube étiré.

FIG. 15. Deux cellules hépatiques de chien peptonisé dont l'une renferme une sphérule composée de huit globules rouges dont trois empiétent ou sont appliqués sur le noyau. Ac. osmique 2 o/o. Safranine. Même grossissement.

FIG. 16. Cellule hépatique renfermant six globules rouges du sang. Chien défibriné. Liqueur de FLEMMING. Vinaigre de bois. Safranine. ZEISS, obj. à immers. 1/12, oc. 2. Tube étiré.

FIG. 17. Cellule hépatique renfermant une sphérule structurée. Même expérience. Liqueur de HERMANN. Même grossissement.

FIG. 18. Cellule hépatique renfermant une sphérule structurée compliquée d'un leucocyte. Chien après 2 heures de curarisation. Liqueur de HERMANN. Vinaigre de bois. ZEISS, obj. à immers. 1/18, ocul. 2. Tube étiré.

PLANCHE III.

FIG. 19. Coupe oblique d'un tube glandulaire du foie de poule, 15 minutes après l'injection de peptone à 20 o/o. Présence de globules rouges nucléés dans diverses cellules. Liqueur de HERMANN. Vinaigre de bois. Safranine. ZEISS, obj. à immers. 1/18, oc. 2. Tube étiré.

FIG. 20. Foyer d'infiltration. Foie de poule 2 h. après injection de peptone à 2 o/o. Globules rouges en voie de diapédèse et globules rouges émigrés. Liqueur de HERMANN. Ac. pyroligneux. Safranine. Même grossissement.

FIG. 21. Cellule hépatique de grenouille renfermant des noyaux de globules rouges et un globule en voie de métamorphose. Liq. de HERMANN. Safranine. ZEISS, obj. à imm. 1/12, oc. 2. Tube étiré.

FIG. 22. Cellule hépatique de grenouille renfermant un globule rouge altéré à centre clair. Même traitement, même grossissement.

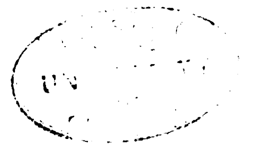
FIG. 23. Cellule hépatique de grenouille renfermant un globule rouge à noyau altéré. Même traitement, même grossissement.

FIG. 24 et 25. Cellules hépatiques de grenouille renfermant des globules rouges altérés et en voie de désagrégation. Même traitement et même grossissement.

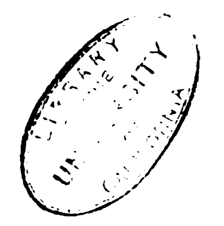
FIG. 26. Groupe de cellules hépatiques de chien renfermant des globules de sang de coq. Liq. de HERMANN, ac. pyroligneux. Safranine. ZEISS, obj. à immersion 1/18, oc. 2, tube étiré



.Archives



a



Travail du laboratoire de physiologie a Gand.

Influence du sulfate de strychnine sur le rythme du cœur

PAR

E. LAHOUSSE (1).

I.

En 1871, Sigmund Mayer (2) conclut de ses expériences sur le chien que la strychnine ralentit le cœur en excitant le centre modérateur situé dans la moelle allongée.

Tous les traités de pharmacodynamie que nous avons consultés, même les plus récents, comme celui de Penzoldt et celui de Nothnagel et Rossbach, adoptent l'opinion de Mayer.

Cependant, en 1882, Löwit (3) trouva que la strychnine abolit, chez la grenouille, l'influence du pneumogastrique sur le cœur, sans altérer autrement, d'une façon appréciable, l'activité de ce dernier organe.

Ces affirmations contradictoires, relativement à l'action de la strychnine sur les nerfs pneumogastriques, excitation chez le chien d'après Mayer, paralysie chez la grenouille d'après Löwit, peuvent, *a priori*, se concilier, si l'on admet que ces nerfs sont excités par de petites doses de strychnine, et paralysés, au contraire, par de fortes doses, d'autant plus que Richet (4), en 1880, a observé cette paralysie chez les mam-

(1) Comp. Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique, année 1895.

(2) S. Mayer : *Ueber die Einwirkung des Strychnins auf das vasomotorische Nervencentrum*; Sitzungsberichte der mathematisch-naturwissenschaftlichen Classe, Wien, 1871, S. 657.

(3) M. Löwit : *Die Deutung einiger Giftwirkungen am Froschherzen*; Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. XXVIII, S. 312.

(4) Comptes rendus, t. XCI, pp. 131 à 134.

mifères, mais à dose excessive, 5 centigrammes par kilogramme d'animal. Cependant elles me décidèrent à faire l'étude expérimentale de l'influence qu'exerce cet alcaloïde végétal sur le rythme du cœur.

II.

EXPÉRIENCES SUR LA GRENOUILLE.

Lorsque sur le cœur mis à nu d'une grenouille *(Rana esculenta)* légèrement curarisée, on applique deux à trois gouttes d'une solution de sulfate de strychnine au millième, les contractions commencent bientôt à se ralentir, après environ une demi-minute, sans avoir subi, au préalable, la moindre accélération.

Le ralentissement, que Löwit n'a pas observé, a lieu exclusivement pendant la période diastolique; le temps de la systole ne varie pas. Le plus souvent aussi les battements sont devenus irréguliers. Le ralentissement augmente graduellement pendant un certain temps. Puis, si on ne renouvelle pas l'application, le cœur reprend insensiblement son rythme normal. Si, au contraire, on a soin de renouveler de temps à autre les applications, le ralentissement subsiste et s'accroît sans cesse.

A quoi est dû ce ralentissement?

On ne peut songer à l'attribuer à l'excitation de l'appareil modérateur du cœur, car l'empoisonnement subséquent par l'atropine ne le fait pas disparaître, et l'empoisonnement préalable par le même alcaloïde ne le prévient pas.

Le myocarde paraît avoir conservé son irritabilité normale, à en juger par sa sensibilité vis à vis des excitants artificiels et la conservation, voire même le renforcement, de l'amplitude des courbes systoliques. Nous croyons donc pouvoir admettre avec certitude que le ralentissement du rythme du cœur, sous l'influence de la strychnine, résulte de la paralysie des centres moteurs intracardiaques.

Les nerfs pneumogastriques ne tardent pas, comme Löwit l'a constaté également, à perdre leur excitabilité vis à vis des courants induits. Mais, d'après nous, cette paralysie ne survient qu'après que le cœur a été soumis à de fortes doses de strychnine. Il s'en faut cependant qu'au moment de la paralysie des nerfs pneumogastriques, le ralentissement du cœur cesse ou même diminue, ce qui arriverait inévitablement si le ralentissement dépendait exclusivement de l'excitation préalable de ces nerfs.

Le sulfate de strychnine à haute dose n'agit pas comme le sulfate d'atropine, en paralysant l'appareil modérateur intracardiaque, car, quelque forte qu'ait été la dose de strychnine, la muscarine ainsi que la tétanisation directe du sinus veineux peuvent toujours arrêter complètement le cœur.

Löwit a vu aussi que la muscarine ne perdait jamais son pouvoir sur le cœur préalablement empoisonné par la strychnine. Cependant Löwit prétend, à notre grand étonnement, car nous n'avons jamais constaté le fait, que le cœur arrêté par la muscarine peut se réveiller sous l'influence de hautes doses de strychnine.

Nous admettons, par conséquent, que la strychnine empoisonne, comme le curare, les fibres terminales du pneumogastrique, et non, comme l'atropine, l'appareil modérateur intracardiaque.

III.

EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN.

S. Mayer affirme que la strychnine détermine toujours, chez les chiens, préalablement curarisés, une diminution des battements cardiaques.

Nous avons répété les expériences de Mayer.

Après n'avoir que légèrement curarisé les chiens, mais suffisamment cependant pour éviter les contractions des muscles volontaires, nous avons introduit une canule dans le bout central de l'artère carotide, et relié ensuite la canule au manomètre à mercure de Ludwig. Pendant que les animaux étaient soumis à la respiration artificielle, à l'aide d'une pompe à air, mis en mouvements réguliers par un moteur à gaz, le flotteur du kymographe inscrivait sur le papier enfumé du grand appareil enregistreur de Hering, la mesure de la pression sanguine avec le nombre des battements cardiaques.

Le sulfate de strychnine a été injecté en solution au millième par la veine jugulaire externe.

Nous avons expérimenté sur un grand nombre d'animaux et constaté qu'après l'injection veineuse d'une faible dose de sulfate de strychnine (1 à 5 centigrammes pour un chien de 5 à 10 kilogrammes), les battements du cœur étaient tantôt accélérés, tantôt ralentis, tantôt normaux, tandis qu'après l'injection d'une dose forte, au contraire, le cœur subissait toujours un ralentissement notable, sinon immédiatement, du moins quelque temps après l'injection.

TEMPS	PRESSION SANGUINE en mm. de Hg.	NOMBRE DES PULSATIONS DU CŒUR en 10 secondes	REMARQUES
EXPÉRIENCE I. — *Chien de* 5,6 *kilogr.*			
h. m. s.			
9 5 0	92	28	
9 15 5	—	—	injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
9 15 30	92	28	
9 15 57	187	28	
9 17 0	182	22,5	
9 24 0	178	21,2	
3 32 0	177	22	
9 40 0	180	22	
9 52 0	174	23,1	
10 2 0	176	22	
10 15 0	175	23	
10 30 0	150	25,5	les nerfs vagues ont conservé tout le temps leur excitabilité.
EXPÉRIENCE II. — *Chien de* 6,4 *kilogr.*			
10 2 25	104	10,2	
10 3 10	—	—	injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
10 3 55	105	10	
10 7 0	190	10	
10 10 0	180	10	
10 21 0	184	11	
10 21 17	—	—	2e injection de 1 milligr. de sulfate de strychnine.
10 22 0	170	10	
10 27 0	166	10	
10 35 0	165	10,2	
10 35 12	—	—	double section des pneumogastriques.
10 35 50	185	11	
10 40 2	—	—	3e injection de 3 milligr. de sulfate de strychnine.
10 42 0	182	11	
10 48 0	160	9	
10 55 0	140	9	les pneumogastriques ont perdu leur excitabilité.
11 0 0	144	8,2	
11 1 2	—	—	injection de sulfate d'atropine.
11 6 0	110	7,5	
11 15 0	110	6	à partir de ce moment, pouls très irrégulier.
11 22 0	108	5	
11 28 0	90	5	
11 28 22	—	—	le cœur s'arrête brusquement.

TEMPS	PRESSION SANGUINE en mm. de Hg.	NOMBRE DES PULSATIONS DU CŒUR en 10 secondes	REMARQUES
			EXPÉRIENCE III. — *Chien de* 6,8 *kilogr.*
h. m. s.			
8 50 2	84	15	
8 50 25	—	—	1e injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
8 51 1	82	14,5	
8 52 0	204	29	
8 56 0	188	30	
9 2 0	189	30	
9 14 0	178	29	
9 14 28	—	—	2e injection de 1 milligr. de sulfate de strychnine.
9 15 10	181	29	
9 28 0	172	28	
9 28 12	—	—	3e injection de 5 milligr. de sulfate de strychnine.
9 31 0	170	23	
9 33 0	158	22	
9 41 0	140	15	Les pneumogastriques ont perdu leur excitabilité.
9 50 0	101	15	
10 0 0	64	14	
10 0 38	—	—	injection de sulfate d'atropine.
10 2 0	52	13	le pouls devient très irrégulier.
10 15 0	53	13	
			EXPÉRIENCE IV. — *Chien de* 8 *kilogr.*
2 58 45	—	—	injection de sulfate d'atropine.
3 5 0	104	21	
3 5 33	—	—	injection de 5 milligr. de sulfate de strychnine.
3 6 2	101	20,2	
3 8 0	224	30	
3 19 0	203	29	
3 19 18	—	—	2e injection de 5 milligr. de sulfate de strychnine.
3 19 58	198	28	
3 25 0	170	25	
3 32 0	174	25,5	
3 32 58	—	—	3e injection de 5 milligr. de sulfate de strychnine.
3 33 52	168	24	
3 44 0	130	20	
3 50 0	103	15	
4 0 0	82	13	
4 11 0	78	13	
4 24 0	72	12,2	

Nous croyons, contrairement à l'opinion de S. MAYER, que le ralentissement du cœur n'est pas dû à l'excitation du centre modérateur médullaire, mais bien, de même que chez la grenouille, à la paralysie des centres moteurs intracardiaques. En effet :

1° Le ralentissement persiste alors même que les pneumogastriques ont perdu complètement leur excitabilité. La paralysie des nerfs modérateurs, consécutive à l'injection de fortes doses de strychnine, n'a probablement pas été observée par MAYER, car celui-ci n'en fait nulle part mention dans son travail.

2° Le ralentissement persiste alors même qu'on empoisonne les centres modérateurs par l'atropine et, d'autre part, il survient tout aussi facilement chez les chiens préalablement atropinisés.

3° Il n'est pas possible d'attribuer le ralentissement à la grande élévation de la pression sanguine, car il persiste lorsque, le centre vasoconstricteur étant paralysé, la pression est devenue normale ou même inférieure à ce qu'elle était normalement.

Mais si les expériences, instituées dans les conditions que nous venons d'indiquer, sont à même de nous donner la certitude que de fortes doses de strychnine finissent toujours par ralentir le cœur, en paralysant les centres moteurs intra-cardiaques, elles nous laissent dans le doute sur le mode d'action des faibles doses, ainsi que sur la question de savoir si le fortes doses produisent d'emblée la paralysie des centres moteurs intracardiaques. Car, pendant tout le temps que dure l'empoisonnement avec de petites doses, ainsi qu'au début de l'empoisonnement avec de grandes doses, la pression sanguine est considérablement accrue; or, la grande élévation de la pression sanguine est, par elle-même, capable de troubler profondément le rythme du cœur, alors même que l'atropine a éliminé l'action des centres modérateurs.

C'est pourquoi nous avons jugé nécessaire, pour élucider ces deux dernières questions, de répéter les expériences sur des chiens auxquels nous avions coupé, au préalable, la moelle épinière, au niveau de la septième vertèbre cervicale. Lorsque la moelle est coupée à ce niveau, l'excitation des centres vasoconstricteurs par la strychnine n'est plus à même de faire subir une augmentation à la pression du sang, tandis que le jeu de l'appareil nerveux du cœur n'est nullement entravé.

TEMPS	PRESSION SANGUINE en mm. de Hg.	NOMBRE DES PULSATIONS DU CŒUR en 10 secondes	REMARQUES

EXPÉRIENCE V. — *Chien de 9,3 kilogr.*

Moelle épinière sectionnée au niveau de la septième vertèbre cervicale.

h. m. s.			
10 9 8	26	11	
10 9 43	—	—	1° injection de 1 milligr. de sulfate de strychnine.
10 10 20	26	11	
10 11 0	26	10	
10 15 0	26	10	
10 15 36	—	—	2° injection de 1 milligr. de sulfate de strychnine.
10 16 0	26	9	
10 20 0	26	8,5	
10 30 0	25	8	
10 45 0	22	8	
10 45 15	—	—	injection de sulfate d'atropine.
10 47 0	20	8	
10 52 0	18	8	
10 52 16	—	—	3° injection de 5 milligr. de sulfate de strychnine.
10 54 0	16	7	
11 0 0	15	6	
11 10 0	10	6	
11 20 0	8	5,5	les pneumogastriques ont perdu leur excitabilité.
11 30 0	6	5	
11 40 0	5	4,2	

EXPÉRIENCE VI. — *Chien de 5 kilogr.*

Moelle épinière sectionnée au niveau de la septième vertèbre cervicale.

3 50 3	22	31	
3 50 21	—	—	injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
3 50 45	22	31	
3 52 0	22	30	
3 58 0	22	29	
4 5 0	22	28	
4 10 0	21	25	
4 20 0	20	25	
4 30 0	20	25	
4 30 42	—	—	injection de sulfate d'atropine.
4 35 0	21	25	
4 45 0	20	26	
4 45 30	—	—	2° injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
4 46 0	20	24	
4 55 0	19	22	
5 10 0	18	22	
5 30 0	18	22	

TEMPS	PRESSION SANGUINE en mm. de Hg.	NOMBRE DES PULSATIONS DU CŒUR en 10 secondes	REMARQUES

EXPÉRIENCE VII. — *Chien de 6,5 kilogr.*
Moelle épinière sectionnée au niveau de la septième vertèbre cervicale.

h. m. s.			
9 42 10	28	29	
9 42 35	—	—	injection de sulfate d'atropine.
9 45 0	28	30	
9 45 19	—	—	1° injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
9 45 40	28	30	
9 47 0	28	29	
9 55 0	28	28	
10 5 0	27	27,2	
10 15 0	28	27,5	
10 15 12	—	—	2° injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
10 15 35	27	27	
10 20 0	25	26	
10 30 0	22	24	
10 40 0	22	23,5	
10 50 0	22	23	
11 0 0	23	24	
11 0 55	—	—	3° injection de 2 milligr. de sulfate de strychnine.
11 1 30	20	23	
11 3 0	20	22	
11 8 0	19	22	
11 20 0	18	21	
11 30 0	16	20	
11 40 0	16	21	

EXPÉRIENCE VIII. — *Chien de 9,8 kilogr.*
Moelle épinière sectionnée au niveau de la septième vertèbre cervicale.

10 2 50	18	8	
10 3 5	—	—	1° injection de 6 milligr. de sulfate de strychnine.
10 3 42	18	8	
10 5 3	18	7	
10 6 20	18	6,2	
10 10 0	17	6	
10 15 0	18	6	
10 20 0	18	6	
10 30 0	18	6,5	
10 30 18	—	—	2° injection de 10 milligr. de sulfate de strychnine.
10 30 59	17	6	
10 32 21	16	5	
10 35 0	14	5	les pneumogastriques ont perdu leur excitabilité.
10 35 50	—	—	injection de sulfate d'atropine.
10 38 0	12	5	
10 42 0	10	4,5	le pouls devient très irrégulier.
10 58 3	—	—	le cœur s'arrête subitement.

EXPÉRIENCE IX. — *Chien de* 8,2 *kilogr.*
Moelle épinière sectionnée au niveau de la septième vertèbre cervicale.

TEMPS			PRESSION SANGUINE en mm. de Hg.	NOMBRE DES PULSATIONS DU CŒUR en 10 secondes	REMARQUES
h.	m	s.			
9	31	5	—	—	injection de sulfate d'atropine.
9	35	0	23	19	
9	35	39	—	—	1e injection de 10 milligr. de sulfate de strychnine.
9	40	5	24	19	
9	40	58	22	17	
9	42	0	22	17	
9	50	0	21	17	
9	58	0	22	16	
10	5	0	20	15	
10	14	0	20	14,5	
10	20	0	21	15	
10	30	0	19	15	
10	30	38	—	—	2e injection de 10 milligr. de sulfate de strychnine.
10	31	15	18	13	
10	33	0	16	12	
10	40	0	12	11	
10	50	0	8	10	
10	55	0	8	9	le pouls est irrégulier.
11	2	0	6		
11	20	0	4	6.2	
11	30	0	5	6	
11	40	0	4	6	
11	52	0	4	5,2	

Ces expériences démontrent que le sulfate de strychnine, à dose faible ou forte, détermine toujours le ralentissement du cœur, sans la moindre accélération préalable, alors même que le cœur a été auparavant atropinisé.

Nous en concluons que le sulfate de strychnine agit sur le cœur du chien comme sur celui de la grenouille : il paralyse d'emblée, même à faible dose, les centres moteurs intracardiaques; il paralyse, en outre, mais à haute dose seulement (2 milligrammes environ par kilogramme d'animal), les fibres terminales des nerfs vagues, probablement sans les exciter au préalable.

Gand, 15 *juillet* 1895.

Contribution à l'étude de l'action de l'alcool sur la respiration

par

A. JAQUET
Privatdocent à l'Université de Bâle.

Malgré une quantité innombrable de travaux sur la pharmacodynamie de l'alcool, nous sommes loin encore d'être arrivés à une connaissance satisfaisante de l'action de ce toxique sur l'organisme et nous rencontrons chez les pharmacologistes des divergences fondamentales dans l'interprétation des phénomènes observés au cours de l'intoxication alcoolique. L'opinion la plus généralement répandue admet deux phases distinctes dans l'action de l'alcool. La première, survenant au début de l'intoxication et après l'administration de doses faibles ou moyennes, est caractérisée par des symptômes d'excitation : accélération du pouls et de la respiration, excitation cérébrale; la seconde phase, que l'on n'observe qu'après l'ingestion de quantités suffisantes d'alcool est caractérisée au contraire par une diminution d'intensité des fonctions animales et végétatives, par de la paralysie. Pour SCHMIEDEBERG (1) au contraire, dont la manière de voir a été généralement acceptée par ses élèves et reproduite par BUNGE dans son *Traité de chimie biologique*, l'alcool appartient au groupe des narcotiques de la série grasse, et, comme ceux-ci, provoque déjà à petites doses des phénomènes de paralysie sans excitation préalable. Les symptômes d'excitation que l'on observe au début de l'intoxication alcoolique, ne sont pas d'après cet auteur dus à une action spécifique de l'alcool, mais sont le fait de propriétés d'ordre secondaire ou des conditions dans lesquelles l'alcool a été absorbé.

En ce qui concerne en particulier l'action de l'alcool sur la circulation, de nombreux auteurs, PARKES (2), BOUVIER (3), MARVAUD (4) ont

(1) *Lehrb. d. Arzneimittellehre.* II. Aufl., Leipzig, 1889.
(2) Proc. of the roy. Soc., 1874.
(3) *Ueber die Wirkung d. Alkohols auf die Korpertemperatur*, Bonn, 1869.
(4) *L'alcool, son action physiologique, etc.*, Paris, 1872.

constaté après l'administration d'alcool une accélération sensible du pouls chez les sujets en expérience. Ainsi BOUVIER a observé sur lui-même après l'absorption de 50 cc. d'alcool une augmentation de 23 pulsations ; le pouls qui battait 75 au début de l'expérience était monté à 98 un quart d'heure après. Par contre, nous avons pû nous-même (1) dans une série d'observations nous convaincre que, si l'on administre l'alcool avec les précautions voulues, la fréquence des pulsations n'est pas modifiée d'une façon sensible et constante, même par des doses d'alcool relativement élevées. Les différences de 4 à 6 pulsations à la minute que nous avons observées peuvent être négligées, car on les rencontre fréquemment et sans cause apparente chez des individus sains. Nous avons administré l'alcool sous forme d'une potion contenant 20 pour cent d'alcool, le goût de celui-ci étant masqué par du sirop d'écorces d'oranges. Les sujets en observation ignoraient qu'ils avaient absorbé de l'alcool; pendant toute la durée de l'expérience ils restaient étendus dans un endroit tranquille, à l'abri de toute distraction. Dans un seul cas nous avons vu après l'absorption de 100 cc. d'alcool la fréquence du pouls monter de 56 à 71 pulsations, mais en même temps apparaissaient des symptômes d'ivresse accompagnés de nausées et de vomissements. Dans une série d'expériences analogues, JAKSCH (2) est arrivé aux mêmes résultats. On a considéré l'augmentation de fréquence des battements cardiaques comme un effet indirect de l'intoxication alcoolique; le début de l'ivresse est caractérisé en général par une augmentation des manifestations extérieures, par un besoin d'expansion, de mouvement qui réagit sur le cœur en augmentant la fréquence de ses contractions.

Dans un travail sur l'emploi de l'alcool en thérapeutique, BINZ (3), le représentant le plus autorisé des partisans de la théorie dualiste de l'action de l'alcool, combattant la manière de voir de BUNGE, faisait valoir à l'appui de son opinion une série d'expériences sur l'action de l'alcool sur la respiration chez le lapin, qui à première vue paraissent en effet plaider en faveur d'une action excitante spécifique de l'alcool. Ayant administré à des lapins par injection intraveineuse des doses d'alcool variant de 0,25 à 0,75 cc. en dilution de 6 à 25 o/o, BINZ a observé régulièrement après chaque injection une augmentation considérable de la ventilation pulmonaire, qui dans certains cas s'élevait à la fin de l'expérience presqu'au double de ce qu'elle était au début. Un lapin expirant au début de l'expérience (exp. 3) un volume d'air de 200-210 cc.

---

(1) VON DER MÜHLL et JAQUET : Corresp. Blatt f. Schw. Aerzte, 1891.
(2) JAKSCH : Verhandl. d. VIII Congress. f. inn. Medic., Wiesbaden, 1888.
(3) Centralbl. f. klin. Medic., N° 1, 1891.

en 20 secondes, expirait 2 minutes après une injection de 0,8 cc. d'alcool à 25 0/0 240 à 250 cc. dans le même temps. Une seconde injection de 1 cc. d'alcool à 25 0/0 faisait monter au bout de 1/2 min. le volume d'air expiré à 280 cc. et une troisième injection de 1 cc. à 400 cc., c'est à dire qu'à la fin de l'expérience la ventilation pulmonaire avait augmenté de plus de 90 0/0. Appliqué en injection souscutanée l'effet de l'alcool restait le même, toutefois les variations de la respiration étaient moins considérables.

Ces résultats nous engagèrent à reprendre ces expériences en les modifiant un peu, de façon à chercher à dégager la cause des effets observés. BINZ s'était servi pour ses recherches d'un compteur à gaz très sensible dans lequel il faisait expirer ses animaux. Une simple lecture sur le cadran du compteur lui indiquait la quantité d'air respirée pendant un espace de temps donné. N'ayant pas à notre disposition de compteur à gaz sensible, nous nous sommes servi d'un dispositif très simple et très ingénieux, employé par DRESER (1) dans ses recherches sur l'action de la lobéline et parfaitement approprié à des expériences comme celles que nous avions en vue. Un cylindre gradué, ouvert aux deux extrémités, d'un diamètre d'environ 3 cm. et d'une capacité d'environ 350 cc., plonge par son extrémité inférieure dans une cuvette d'eau à niveau constant. La constance de niveau est réglée par un courant d'eau provenant d'un robinet situé à proximité de l'appareil et par une ouverture pratiquée dans la paroi de la cuvette servant à l'écoulement du trop-plein du liquide. A son extrémité supérieure le cylindre gradué est effilé de façon à pouvoir y adapter un tube de caoutchouc reliant l'appareil avec une pompe aspirante (dans notre cas une pompe de MUENCKE). L'extrémité effilée du cylindre porte en outre un robinet permettant d'ouvrir ou d'intercepter à volonté la communication entre celui-ci et la pompe aspirante. A l'extrémité inférieure du cylindre une tubulure latérale légèrement recourbée en haut permet de relier l'appareil à la canule trachéale de façon à recueillir l'air expiré par l'animal, l'air inspiré traversant préalablement une soupape inspiratrice de SPECK en intestin de mouton. Si la position du cylindre est réglée de telle façcon que la tubulure latérale ne plonge que de 1 ou 2 mm. au-dessous du niveau du liquide de la cuvette, l'expiration se fait très facilement et pour ainsi dire sans effort. Pour que l'animal n'expire pas constamment dans l'appareil, ce qui rendrait les observations difficiles, on intercale entre celui-ci et l'animal un tube de raccordement en croix, à branches aussi courtes que

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, Bd 26, S. 261.

possible. L'une des branches reste d'ordinaire ouverte et n'est fermée que pendant que l'on fait les observations; elle permet à l'animal de respirer librement dans l'intervalle; la branche opposée est reliée à la canule trachéale, tandis que la troisième branche est en communication avec la soupape inspiratrice et la quatrième avec le cylindre gradué. Au début d'une observation on ouvre la communication entre la pompe aspirante et le cylindre se remplit d'eau. On ferme alors la branche du tube de raccordement restée ouverte de façon que l'animal inspirant dorénavant par la soupape expire dans le cylindre. L'air expiré monte en grosses bulles dans le cylindre tandis que l'eau refoulée s'échappe par l'extrémité inférieure. Après un certain nombre d'expirations on rétablit la communication primitive avec l'air libre. Le volume d'air expiré et le temps nécessaire au nombre donné d'expirations nous renseignent sur l'activité respiratoire au moment de l'observation. On répète les observations à intervalles réguliers aussi souvent qu'on le juge nécessaire.

Nous avons commencé nos recherches en reprenant l'expérience originale de BINZ, c'est-à-dire en administrant l'alcool par la voie intraveineuse.

EXPÉRIENCE I. — *Lapin de 1750 gr.*

On pratique la trachéotomie et dans la veine jugulaire externe gauche on introduit la canule d'une seringue à injection.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
3 51	122	12,0	101,7	
3 54	120	13,2	90,9	
3 57	141	14,2	99,3	
4 0	142	13,4	105,9	
4 2	145	13,8	105,1	
4 4	147	13,6	108,1	
4 6	149	13,4	111,2	
4 8	155	14,0	110,7	
4 11	150	14,0	107,1	
4 13	152	13,8	110,1	
4 15—4 27	—	—	—	Injection de 5 cc. d'alcool à 5 o/o = 0,25 d'alc. abs.
4 30	180	14,2	126,8	
4 33	190	13,2	143,9	
4 38	230	13,0	176,9	Animal légèrement agité.
4 40	227	12,8	177,3	

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.	EXPIRÉ EN 10 SEC.	
H. M.				
4 44	225	14,0	160.7	
4 46	210	13,0	161,5	Animal parfaitement tranquille.
4 48	207	13,2	156,8	
4 50	210	13,2	159,1	
4 53	221	14,2	155,6	
5 12	230	12,8	179,7	
5 13—5 23	—	—	—	Injection de 5 cc. d'alcool à 5 o/o = 0,25 d'alc. abs.
5 26	220	12,8	171,9	
5 29	230	12,6	182.5	
5 34	220	12,0	183,3	
5 36	217	11,8	183,9	On détache l'animal.
7	170	12,0	141,7	Animal non attaché est posé simplement sur la table, tranquillité parfaite.
7 2	192	11,8	162,8	
7 4	180	13,2	137,1	

Dans cette expérience, comme dans celles de BINZ, l'injection intraveineuse a été suivie d'une augmentation considérable de la ventilation pulmonaire persistant pendant assez longtemps.

Plusieurs expériences instituées dans les mêmes conditions nous ont toujours donné le même résultat.

La voie intraveineuse n'étant pas celle par laquelle nous absorbons d'ordinaire l'alcool, il nous a paru intéressant de rechercher l'effet produit sur la respiration par de petites doses d'alcool administrées par la voie stomacale.

EXPÉRIENCE II. — *Lapin de 1450 gr.*

Trachéotomie. L'animal est soigneusement couvert de façon à empêcher le refroidissement.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.	EXPIRÉ EN 10 SEC.	
H. M.				
3 35	130	12,8	101,6	
3 38	132	12,0	110,0	
3 40	128	11,6	110,3	
3 44	140	13,4	104,5	

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
3 47	125	12,0	104,2	
3 55	—	—	—	Injection au moyen de la sonde œsophagienne de 10 cc. d'alcool à 20 o/o dans l'estomac.
4	158	14,2	111,3	
4 4	165	13,0	127,0	
4 8	148	12,4	119,4	
4 12	152	13,0	117,0	
4 15	151	12,2	123,8	
4 19	148	12,2	121,3	
4 22	150	12,0	125,0	
4 25	155	11,8	131,3	
4 30	165	11,0	141,0	
4 35	150	11,0	136,0	
4 45	—	—	—	Inject. de 10 cc. d'alcool à 20 o/o dans l'estomac.
4 50	158	13,0	121,5	
4 55	148	13,4	110,4	
5	150	12,4	121	
5 5	145	12,0	120	

Pendant toute la durée de l'expérience l'animal est resté parfaitement tranquille. On trouve à l'autopsie la muqueuse de l'estomac colorée en rose vif.

EXPÉRIENCE III. — *Lapin de* 1300 *gr. à jeun depuis* 24 *heures.*

Trachéotomie. L'animal bien couvert est mis en communication avec l'appareil.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
3 10	130	16,4	73,2	
3 15	132	14,4	91,7	Animal légèrement agité.
3 20	133	14,2	93,7	
3 24	120	16,0	75,0	Tranquillité complète.
3 27	123	16,2	75,9	
3 30	128	16,4	78,0	
3 45	—	—	—	Injection dans l'estomac de 9 cc. d'alcool à 20 o/o chauffé à 25° = 1,8 cc. d'alc. abs.

TEMPS	10 EXPIRATIONS VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.	VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
H. M.				
3 55	135	14,4	93 7	Animal parfaitement tranquille.
3 58	145	13,6	106,6	
4 5	145	14,0	103,6	
4 15	150	14,0	107,1	
4 25	155	14,5	106,9	
4 35	—	—	—	Injection de 10 cc. d'alcool à 20 o/o = 2,0 cc. d'alc. abs.
4 40	153	15,0	102,2	
4 45	160	14,0	114,3	
4 48	155	15,6	99,4	
4 51	145	16,0	90,6	
4 55	153	16,0	95,6	
5	150	16,2	92,6	
5 3	160	14,8	108,1	

L'animal détaché fait d'inutiles efforts pour se tenir sur ses pattes, ivresse complète, diminution de la sensibilité, les réflexes sont conservés. A l'autopsie on trouve un haut degré d'hyperémie de la muqueuse gastrique.

Il nous paraît inutile de multiplier les exemples. Toutes les expériences faites dans les mêmes conditions nous ont donné le même résultat. Administré par la voie gastrique, l'alcool produit une excitation de l'activité respiratoire, analogue à celle que l'on observe à la suite d'une injection intraveineuse, bien que beaucoup moins considérable que cette dernière. Si maintenant nous reprenons en détail les protocolles de ces deux expériences, deux points nous paraissent dignes d'attirer l'attention. En premier lieu, c'est la rapidité avec laquelle l'effet sur la respiration apparaît. Peu de minutes après l'injection intrasto-macale de l'alcool la respiration augmente déjà sensiblement d'intensité. Si l'on considère qu'à l'état normal l'estomac du lapin contient toujours une quantité plus ou moins grande d'aliments, il paraît presqu'impossible qu'en aussi peu de temps une quantité d'alcool suffisante ait pu pénétrer dans le torrent circulatoire pour aller exercer son action sur le système nerveux central. Le second point est l'irritation de la muqueuse gastrique que l'on observe constamment après une administration d'alcool. A l'état normal la muqueuse de l'estomac du lapin est plutôt pâle, chez nos lapins au contraire elle était d'un rose vif. Ce point surtout nous a paru plaider en faveur d'une irritation locale de la muqueuse, pouvant peut-être indirectement agir par voie réflexe sur les mouvements respiratoires. Les observations de cette espèce ne sont pas isolées et ont déjà été signalées par Hermann et par S. Mayer.

Partant de ce point de vue, nous avons cherché à étudier l'effet d'une irritation locale de la muqueuse gastrique sur la respiration. Pour cela nous avons injecté à des lapins un liquide préparé de la manière suivante : une petite quantité de farine de moutarde, délayée dans beaucoup d'eau et filtrée au bout de quelques heures, donne une solution légèrement jaunâtre, ayant un goût de moutarde assez prononcé. Ayant injecté 10 cc. de cette solution à un lapin, nous avons observé immédiatement une augmentation considérable de la fréquence respiratoire. Pour rendre l'expérience plus démonstrative nous avons dilué fortement cette solution de façon que, si l'on en imbibait un morceau de papier Joseph, on pouvait tenir celui-ci pendant un temps assez long entre les lèvres sans ressentir autre chose qu'une légère chaleur. C'est cette solution qui nous a servi dans l'expérience suivante.

EXPÉRIENCE IV. — *Lapin de 1680 gr. à jeun depuis 24 heures.*

Trachéotomie. L'animal bien couvert est mis en communication avec l'appareil.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
3 50	100	11,4	87.8	
3 52	100	11,2	89,3	
3 54	103	11,2	92,0	
3 58	90	11,0	81,8	
4 2	93	10,8	86,1	
4 5	95	9,8	96,9	
4 7	98	11,0	89,0	
4 12	—	—	—	Injection dans l'estomac de 10 cc. de la solution de moutarde.
4 15	95	9,6	99	
4 17	105	9,	116,6	Animal un peu agité.
4 20	100	9,8	102	
4 23	93	9,6	96,6	Animal tranquille.
4 26	95	9,0	105,5	
4 30	—	—	—	Injection de 10 cc. de la solution de moutarde.
4 32	105	8,0	131,3	
4 35	108	7,8	125,6	
4 37	110	8,2	134,1	
4 42	103	7,8	132,0	
4 48	104	7,6	137,6	

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
4 55	110	8,0	137,5	
5 8	108	7,8	125,6	
5 12	105	7.0	150,0	
5 20	—	—	—	Injection dans l'estomac de 10 cc. d'alcool à 20 o/o = 2 cc. d'alc. abs.
5 21	110	9,2	119,6	
5 25	125	9,8	127,6	
5 32	130	9,6	135,4	
5 37	133	9.0	147,8	
5 45	126	8,4	150,0	
5 56	127	8,6	147,7	
6	122	8,2	149,0	
6 3	120	8.2	146,3	

Cette expérience démontre de la façon la plus évidente qu'une irritation locale de la muqueuse gastrique peut à elle seule, indépendamment d'une action directe sur le système nerveux central, produire par voie réflexe une excitation considérable de la respiration. Il nous paraît vraisemblable qu'un mécanisme analogue est en jeu dans l'action excitante de l'alcool. Nous avons cherché par une autre série d'expériences à étayer plus solidement cette hypothèse.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'effet de l'alcool agissant directement sur la muqueuse des voies respiratoires. A cet effet nous avons modifié notre appareil de manière à pouvoir faire respirer à volonté à l'animal, de l'air pur ou de l'air chargé de vapeurs d'alcool. Nous avons remplacé la soupape inspiratrice de Speck par deux flacons laveurs avec soupapes de Müller, reliés par un tube en Y qui s'adapte à la place de la soupape inspiratrice au tube de raccordement en croix du dispositif expérimental primitif. L'un des flacons laveurs contient de l'eau tandis que dans l'autre on met de l'alcool d'une certaine concentration. Si l'on a soin de veiller à ce que la longue tubulure du flacon laveur ne plonge pas trop profondément dans le liquide, l'inspiration se fait facilement et pour ainsi dire sans effort. Si l'on ferme au moyen d'une pince à écrou le raccord de caoutchouc reliant le flacon laveur chargé d'alcool avec le reste de l'appareil, l'animal respire de l'air pur arrivant à travers le flacon laveur rempli d'eau; si au contraire on intercepte la communication entre celui-ci et l'appareil, en ouvrant la communication avec le flacon laveur à alcool, l'animal respire un air chargé de vapeurs d'alcool.

EXPÉRIENCE V. — *Lapin de* 1580 *gr.*

Trachéotomie. L'animal respire alternativement à travers deux flacons laveurs, l'un chargé d'eau, l'autre chargé d'alcool à 80° à la température ordinaire.

TEMPS	10 EXPIRATIONS — VOLUME D'AIR EN CC.	10 EXPIRATIONS — TEMPS EN SEC.	VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
H. M.				
4 57	98	9,2	106,5	Air.
4 58	103	9,4	109,6	
5	100	10,0	100,0	
5 3	115	9,0	127,8	Alcool.
5 4	110	9,4	117,0	
5 5	145	10,0	145,0	
5 5'30"	—	—	—	Air.
5 16	93	9,0	103,3	
5 18	110	9,0	122,2	
5 20	98	9,4	104.3	
5 22	115	8,8	130,7	Alcool.
5 24	140	7,2	194,3	
5 26	135	9,6	140,6	
5 26'30"	—	—	—	Air.
5 31	80	8,8	90,9	
5 33	105	9,6	109,4	
5 35	110	9,8	112,2	
5 37	110	9,6	114,6	Alcool.
5 38	128	9,4	136,2	
5 39	120	8,2	146,3	
5 39'30"	—	—	—	Air.
5 45	110	9,4	106,4	
5 48	110	9,6	114,6	

EXPÉRIENCE VI. — *Lapin de* 2000 *gr.*

Disposition comme pour l'expérience précédente, un des flacons laveurs chargé d'eau, l'autre d'alcool à 80°.

TEMPS	10 EXPIRATIONS — VOLUME D'AIR EN CC.	10 EXPIRATIONS — TEMPS EN SEC.	VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
H. M.				
3 37	127	14,2	89,4	Air.
3 40	123	14,2	86 6	
3 42	125	15,0	83,3	

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
3 43	122	12,2	100	Alcool.
3 44	120	11,0	109,1	
3 45	122	12,4	98,4	
3 46	120	11,0	109,1	
3 46'30"	—	—	—	Air.
3 54	125	14,8	84,6	
3 56	127	15,0	84,7	
3 58	140	13,0	107,7	Alcool.
3 59	130	12,2	106,6	
3 59'30"	—	—	—	Air.
4 6	130	15,0	86,7	
4 7	135	14,6	92,5	
4 8	128	14,0	91,4	
4 11	145	11,0	131,8	Alcool.
4 12	135	12,0	112,5	
4 12'30"	—	—	—	Air.
4 24	125	13,0	96,2	
4 25	128	13,8	91,3	
4 27	130	10,2	127,6	Alcool.
4 28	135	11,0	122,7	
4 35	—	—	—	Section des deux pneumogastriques à la naissance au cou.
4 42	145	20,2	71,8	Air.
4 44	152	21,2	71,7	
4 45	158	22,4	70,5	
4 47	160	21,0	76,2	Alcool.
4 48	165	20,4	80,9	
4 48'30"	—	—	—	Air.
5 2	185	19,0	97,4	
5 3	178	18,8	94,7	
5 5	182	17,8	102,3	Alcool.
5 8	190	17,6	107,9	
5 8'30"	—	—	—	Air.
5 25	178	16,6	107,2	
5 26	193	17,4	110,9	

EXPÉRIENCE VII. — *Lapin de* 1680 *gr*.

Trachéotomie. L'animal est ensuite détaché et reprend sa position naturelle. Pour qu'il soit plus tranquille on le place dans un petit panier et dans cette position il est relié à l'appareil. De cette manière les conditions anormales résultant de la contention sont éliminées.

TEMPS		10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
		VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H.	M.				
11	5	101	16,6	60,8	Air.
11	14	99	17,0	58,2	
11	20	100	20,2	49,5	
11	25	97	24,0	40,4	
11	30	95	21,0	45,2	
11	35	98	22,2	44,1	
11	43	128	15,4	83,1	Alcool à 60°.
11	47	110	15,4	71,4	
11	49	95	14,8	64,2	
11	50	—	—	—	Air.
11	55	98	20,6	47,6	
11	57	112	23,2	48,3	
12		115	23,4	49,1	
12	6	106	24,2	43,8	

L'action excitante de l'alcool agissant directement sur les voies respiratoires ressort clairement de ces expériences. En outre il n'est pas moins évident qu'il s'agit ici d'une irritation locale provoquant par voie réflexe une augmentation de la respiration et non d'un effet sur les centres nerveux. Dès que l'on supprime la cause d'irritation la respiration diminue d'intensité et redescend au chiffre normal. La section des pneumogastriques supprime en outre instantanément l'effet de l'alcool.

Pour le cas où les phénomènes d'excitation produits par l'injection d'alcool seraient essentiellement causés par l'irritation locale des muqueuses en contact avec l'alcool, il devrait être possible de faire disparaître ou du moins d'atténuer considérablement ces phénomènes d'excitation en diminuant artificiellement la sensibilité des tissus et en même temps l'impression douloureuse, ou du moins désagréable, produite par l'injection de l'alcool. L'injection de petites doses de morphine nous a paru devoir remplir le but. La morphine agit sur l'élément douleur d'une façon très sensible à des doses qui n'ont encore aucune action sur les centres bulbaires (1). Dans les expériences suivantes nous avons répété les premières expériences sur des animaux auxquels on avait fait préalablement une injection de morphine.

(1) WITKOWSKI : Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1877, Bd XVII, S. 247.

EXPÉRIENCE VIII. — *Lapin de 1700 gr.*

Trachéotomie. Dans la veine jugulaire externe gauche on introduit la canule d'une seringue à injection. Injection de 0,002 gr. de chlorhydrate de morphine. L'animal est détaché et placé dans sa position normale dans un petit panier. Au bout d'un quart d'heure on le relie à l'appareil.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
4	95	18,8	50,5	
4 2	103	19,0	54,2	
4 4	95	22,0	43,3	
4 6	105	20,0	52,5	
4 7	108	21,2	50,9	
4 9	106	21,4	49,5	
4 11	105	23,0	45,7	
4 13	100	21,0	47,6	
4 16—4 19	—	—	—	**Injection dans la veine jugulaire de 5 cc. d une solution de chlorure de sodium 0,7 o/o.**
4 21	103	22,4	46,0	
4 24	107	22,4	47,8	
4 27	110	22,6	48,7	
4 30	112	23,4	47,9	
4 32—4 38	—	—	—	**Injection dans la veine jugulaire de 5 cc. d'alcool à 5 o/o dans une solution de chlorure de sodium = 0,25 cc. d'alc. abs.**
4 40	142	20,0	71,0	
4 43	132	21,4	61,7	
4 46	128	22,0	58,2	
4 50	131	22,0	59,5	
4 55	122	22,2	55,0	
4 59	125	24,0	52,1	
5 4	118	24,0	49,2	
5 8—5 14	—	—	—	**Injection de 5 cc. d'alcool à 5 o/o = 0,25 cc. d'alc. abs.**
5 15	140	21	66,6	
5 18	135	21,2	63,7	
5 22	132	20,6	64,1	
5 26	135	21,0	64,3	
5 35	130	20,0	65,0	
5 40	115	18,0	63,9	
5 49	118	20,2	57,0	
5 55	107	20,4	53,5	

Si l'on compare les résultats de cette expérience avec ceux de l'expérience I, la différence saute aux yeux. La morphine a eu pour effet d'atténuer l'action excitante de l'alcool au point de la rendre à peine appréciable. Immédiatement après la première injection d'alcool on observe une augmentation assez sensible de la respiration, mais celle-ci n'est que de courte durée et au bout de quelques minutes la respiration est redevenue presque normale.

L'injection souscutanée de 1,5 cc. d'alcool, dilué dans quatre fois son volume d'eau, avait eu pour effet dans une expérience de BINZ (exp. V) d'élever le volume d'air respiré en 20 sec. de 188 cc. à 300 cc. soit de 60 o/o. Ce résultat est modifié sensiblement, comme le montre l'expérience suivante, par une injection préalable de morphine.

EXPÉRIENCE IX. — *Lapin de 1750 gr.*

Trachéotomie. Injection souscutanée de 0,003 de chlorhydrate de morphine. L'animal délié et placé dans un panier est relié à l'appareil.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
12 31	96	13	73,8	
12 33	99	14,4	68,8	
12 35	100	13,8	72,5	
12 40	95	16,4	57,9	
12 45	104	16,6	62,6	
12 49	111	17,4	63,8	
12 53	106	18,0	58,9	
12 54	—	—	—	Injection souscutanée de 5 cc. d'alcool à 20 o/o = 1,0 cc. d'alc. abs.
12 55	115	15,6	73,7	
12 57	108	16,8	64,3	
12 59	110	18,4	59,8	
1 5	116	19,4	59,8	
1 13	113	21,2	53,3	
1 17	120	20,4	58,8	
1 20	114	21,4	53,3	
1 29	119	21,4	55,6	
1 30	125	21,6	57,9	

Comme on le voit par les chiffres ci-dessus, l'excitation produite par l'alcool en injection souscutanée cesse de se produire après l'injection d'une dose minime de morphine.

Pour donner cependant à ces expériences toute leur valeur, il était nécessaire de s'assurer que le centre respiratoire bulbaire n'avait pas été atteint par la morphine et avait conservé toute son excitabilité. Nous avons à cet effet employé l'acide cyanhydrique à doses *non* toxiques, dont l'action excitante sur les centres respiratoires a l'avantage d'être dépourvue de tout autre effet secondaire.

EXPÉRIENCE X. — *Lapin de 1750 gr.*

Trachéotomie. On injecte dans la veine jugulaire externe gauche 0,002 gr. de chlorhydrate de morphine. Début de l'expérience 1/4 d'heure après. L'animal est placé dans un panier dans sa position naturelle.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
9 49	110	18,0	61,1	
9 52	120	19,8	60,6	
9 56	110	19,4	56,7	
10	120	21,8	55,0	
10 4	122	22,0	55,5	
10 7	121	19,6	61,7	
10 12	120	19,0	63,2	
10 35—10 40	—	—	—	Injection de 0,0007 gr. d'acide cyanhydrique en sol. à 0,1 0/0 dans la veine jugulaire.
10 40	120	12,8	93,8	
10 41	118	13,0	90,8	
10 42	118	16,0	73,8	
10 44	125	15,8	79,1	
10 45	—	—	—	Injection de 0,001 gr. d'ac. cyanhydrique.
10 47	140	12,2	114,8	
10 49	126	14,0	90,0	
10 50	130	13,6	95,6	
10 52	128	14,6	87,7	
10 53	—	—	—	Injection intraveineuse de 5 cc. d'alcool à 20 0/0 = 1,0 cc. d'alc. abs.
10 54	145	22,2	65,3	
10 57	180	29,2	61,6	
11	180	30,4	59,2	
11 13	133	22	60,5	
11 15	127	23	55,2	
11 34	120	20	60,0	
11 43	105	24	43,8	

La morphine n'a donc pas altéré la sensibilité des centres respiratoires bulbaires, car il a suffi d'une dose minime d'acide cyanhydrique pour provoquer une augmentation considérable de la fréquence des mouvements respiratoires. Même sous l'influence de l'alcool, les centres respiratoires conservent leur sensibilité vis-à-vis de l'acide cyanhydrique, ainsi que l'on peut s'en assurer par les expériences suivantes.

EXPÉRIENCE XI. — *Lapin de* 1800 *gr.*

Trachéotomie. Injection souscutanée de 0,003 de chlorhydrate de morphine. L'animal délié et placé dans un panier est relié à l'appareil.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ EN 10 SEC.	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.		
H. M.				
3 30	80	16,6	48,2	
3 34	83	19,0	43,7	
3 39	85	19,4	43,8	
3 43	80	18,2	44,0	
3 45	83	19,0	43,7	
3 47	—	—	—	Injection souscutanée de 3 cc. d'alcool à à 20 o/o = 0,6 cc. d'alc. abs.
3 48	95	18	52,8	
3 52	110	24,8	44,4	
3 56	105	30,0	35,0	
4 2	101	35,6	28,4	
4 15	96	34,4	27,9	
4 20	97	25,0	38,8	
4 23	100	31,4	31,8	
4 25	—	—	—	Injection souscutanée de 3 cc. d'alcool à 20 o/o = 0,6 cc. alc. abs.
4 26	108	22	49,1	
4 32	102	27,4	37,2	
4 34	100	31,6	31,6	
4 42	107	34,4	31,1	
4 45	112	36,2	30,9	
4 53	110	41,0	26,8	
4 54	—	—	—	On place devant la soupape inspiratrice un flacon contenant une solution d'acide cyanhydrique à 1 o/o. Au bout de quelques inspirations on constate une modification de l'activité respiratoire et on enlève le flacon.
4 55	120	13,0	92,3	
4 56	100	11,2	89,2	
5	—	—	—	2e inhalation de vapeurs d'acide cyanhydrique.
5 1	125	10,4	120,2	
5 2	100	11,0	99,9	
5 3	85	9,6	88,6	

EXPÉRIENCE XII. — *Lapin de* 1750 *gr.*

Trachéotomie. L'animal délié et placé dans un panier est relié à l'appareil; sans injection préalable de morphine.

TEMPS	10 EXPIRATIONS		VOL. D'AIR EXPIRÉ	
	VOLUME D'AIR EN CC.	TEMPS EN SEC.	EN 10 SEC.	
H. M.				
9 56	106	17,0	62,4	
9 58	111	18,6	59,7	
10 2	126	24,4	51,6	
10 7	135	29,8	45,3	
10 11	140	30,0	46,7	
10 15	155	33,0	47,0	
10 19	155	35,4	43,8	
10 23	165	35,4	46,6	
10 30	—	—	—	Injection dans l'estomac de 15 cc. d'alcool à 20 o/o = 3,0 cc. d'alc. abs.
10 41	90	14,6	61,6	
10 47	70	11.0	63,6	
10 56	80	14,8	54,1	
11 4	87	16,4	53,0	
11 10	94	17,0	55,3	
11 15	90	16,0	56,3	
11 20	90	16,5	54,2	
11 21	—	—	—	Injection souscutanée de 5 cc. d'alcool à 20 o/o = 1.0 cc. d'alc. abs.
11 22	100	16,5	60,6	
11 25	98	16,8	58,3	
11 31	96	17,0	54,5	
11 36	112	19,4	57,7	
11 45	96	17,0	56,5	
11 50	92	18,2	50,5	
11 58	—	—	—	L'animal est dans un état de profonde narcose. Injection souscutanée de 0,0007 d'acide cyanhydrique en solution à 1 o/o.
12	90	10,6	84,9	
12 2	96	8,0	120,0	
12 6	98	11,2	87,5	
12 10	97	13.0	74,6	
12 14	96	11,8	81,4	
12 20	80	10.0	80,0	
12 25	75	10,0	75,0	
12 30	86	10,6	81,1	
12 40	109	17,6	61,9	
12 45	120	19,6	61,2	

La morphine à petites doses, pas plus que l'alcool, n'a donc altéré l'excitabilité des centres nerveux respiratoires. Si l'alcool agissait à la façon de l'acide cyanhydrique administré à petites doses, c'est-à-dire comme un excitant direct des centres nerveux, on serait en droit d'attendre un résultat positif d'une injection d'alcool, même après une injection préalable de morphine. Mais c'est précisément le contraire qui se produit, et la morphine a pour résultat de supprimer l'effet excitant de l'alcool. Cette constatation nous paraît plaider puissamment en faveur de notre manière de voir, d'après laquelle *l'augmentation de l'intensité de la respiration après l'administration d'alcool ne serait pas le fait d'une action spécifique de ce toxique sur les centres respiratoires, mais un phénomène d'ordre réflexe provoqué par l'irritation locale des tissus immédiatement en contact avec l'alcool.* Pour arriver à comprendre et à expliquer les effets de l'alcool, il est de toute nécessité de distinguer ces deux phénomènes si différents, l'action spécifique et l'irritation locale. Cette dernière propriété, celle d'irriter les tissus avec lesquels il est en contact, n'est pas propre à l'alcool, une quantité d'autres substances volatiles, telles que l'éther, le chloroforme, la thérébentine, etc., la possèdent aussi. Il est donc inexact de vouloir rapporter à une action spécifique de l'alcool des phénomènes résultant d'une propriété ne lui appartenant pas en propre. *Abstraction faite des symptômes résultant de l'irritation locale, l'action spécifique de l'alcool ne se mafeste que par des symptômes de paralysie.* On pourrait être tenté de voir des symptômes d'excitation dans les phénomèmes d'ordre psychique qui accompagnent l'absorption de l'alcool. Sous l'influence de l'alcool nous avons en effet une tendance à l'expansion, au mouvement; nous voyons des individus, d'ordinaire calmes et peu causeurs, sortir de leur réserve habituelle et manifester leurs sentiments avec une vivacité jusque là inconnue chez eux. Si cependant on analyse ces symptômes d'un peu plus près, on est obligé de reconnaître qu'il ne s'agit pas là d'une excitation pure, et que les symptômes de paralysie cérébrale sont manifestes.

MITSCHERLICH (1) nous paraît avoir caractérisé avec justesse l'état d'excitation factice accompagnant l'absorption de l'alcool dans les lignes suivantes : « Cet état d'excitation psychique est loin de correspondre à une excitation réelle de toutes les facultés cérébrales; au contraire le jugement est souvent moins net, la raison ne guide pas toujours nos actions, nous prononçons souvent des paroles que nous regrettons plus tard, et que nous n'aurions pas dites en d'autres circonstances ». SCHMIEDEBERG

---

(1) *Lehrb. d. Arzneimittellehre*, 1848.

considère ces symptômes d'excitation comme le fait d'une paralysie précoce des centres inhibiteurs cérébraux. Délivré des entraves de la critique, l'individu en puissance d'alcool se laisse aller plus facilement à ses impressions, réagit avec plus de vivacité aux impulsions extérieures, d'où résulte un état d'excitation que l'on pourrait être tenté de mettre sur le compte de l'action spécifique de l'alcool.

Au point de vue de la valeur thérapeutique de l'alcool ces données expérimentales sont sans importance. En thérapeutique il s'agit avant tout d'obtenir un effet, et pourvu que le but soit atteint il peut nous être bien égal si l'effet du médicament est dû à son action spécifique ou simplement à une irritation locale devenant le point de départ d'une excitation par voie réflexe,

---

Ces recherches ont été commencées au laboratoire de pharmacologie expérimentale de l'Université de Strassbourg, à l'époque où nous étions assistant du professeur Schmiedeberg. Ayant dû les interrompre par suite de notre départ, nous les avons terminées au laboratoire de la clinique médicale de Bâle.

5 *août* 1895.

7. Lésions anatomiques du foie du lapin au cours de l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool.

Étude expérimentale de la cirrhose du foie.

par H. MERTENS.

INTRODUCTION.

La cirrhose atrophique du foie a été décrite pour la première fois comme entité morbide par LAËNNEC, en 1819 (1).

Comme caractères distinctifs du foie dans cette maladie, il indique : la diminution de volume de l'organe, une coloration jaune roux caractéristique, l'existence dans le foie d'une multitude de grains de la grosseur d'un grain de chènevis ou de millet.

De nombreux auteurs, entr'autres KIERNAU, CARSWELL, HALLEMANN et GUBLER, s'occupèrent à leur tour de la cirrhose.

Il faut arriver jusqu'à REQUIN, en 1859, pour voir établir une distinction entre la cirrhose atrophique telle que l'avait décrite LAËNNEC, et une autre forme de cirrhose : la cirrhose hypertrophique.

Les travaux de OLLIVIER, CORNIL, HAYEM et surtout la monographie de HANOT, contribuèrent à faire connaître les caractères distinctifs de cette cirrhose.

Un certain nombre d'auteurs n'admettent cependant pas cette classification et persistent à voir dans la cirrhose hypertrophique le premier stade d'une cirrhose atrophique évoluant très lentement.

Comme le but de ce travail n'est pas d'étudier les relations pouvant exister entre ces deux maladies, nous passerons sous silence les discussions auxquelles ces opinions ont donné lieu.

---

(1) Nous renvoyons pour les indications bibliographiques concernant la cirrhose du foie au mémoire de G. DE RECHTER : *Recherches expérimentales sur la cirrhose alcoolique du foie*; Bullet. de l'Acad. de médec., Bruxelles, 1892.

De nombreuses recherches cliniques ont établi les caractères de la cirrhose atrophique telle qu'elle a été définie par Laënnec. Cependant l'étude de cette maladie chez l'homme est encore très imparfaite. On a si rarement l'occasion de rencontrer, dans les autopsies, les différents stades de la cirrhose que l'on n'a pu jusqu'ici fixer, sur le cadavre, son mode d'évolution.

Aussi a-t-on depuis longtemps essayé de déterminer sur l'animal un processus analogue à la cirrhose de l'homme.

On s'est servi dans ce but des moyens les plus divers. On a essayé d'abord l'alcool qui est considéré comme le facteur étiologique le plus important de la cirrhose.

Disons immédiatement qu'on n'a pas obtenu jusqu'ici les résultats qu'on en attendait.

On s'est adressé alors à des substances plus toxiques et on s'est servi tour à tour de l'absinthe, du phosphore, de l'arsenic, de la cantharidine, etc.. La ligature du canal cholédoque a également produit d'après certains auteurs, au moins pour quelques espèces animales, des ésions analogues à la cirrhose atrophique observée chez l'homme après oblitération des grands conduits excréteurs biliaires.

Nous avons, à notre tour, abordé une étude expérimentale de la cirrhose en nous servant de l'alcool et du chloroforme. De plus, nous avons administré à trois lapins de petites doses de phosphore pendant quelques semaines. Nous exposerons dans ce travail les résultats obtenus. Nous rappellerons ensuite les résultats qu'a fournis la clinique et nous terminerons par la discussion de ces diverses données en nous efforçant de mettre en évidence les relations qui peuvent exister entre elles. Avant d'aborder l'exposé de nos expériences, il nous paraît nécessaire de rappeler brièvement la technique que nous avons suivie.

L'espèce animale que nous avons choisie est le lapin qui est incontestablement l'animal de laboratoire qui se prête le mieux à ce genre de recherches.

Un premier avantage, c'est qu'il est possible de se procurer des animaux se trouvant dans les mêmes conditions d'âge, de race, etc..

Pour réaliser encore davantage l'identité de conditions dans lesquelles nos animaux étaient placés, ceux-ci recevaient une ration journalière identique et constante.

Un autre avantage présenté par le lapin, c'est que son foie possède un tissu conjonctif peu abondant. Les modifications qui s'y produisent peuvent ainsi s'étudier très facilement.

Parmi les désavantages, relevons l'existence, dans le foie de nombreux lapins. de tubercules et de psorospermies dans le voisinage des

quels le tissu conjonctif prolifère et forme des foyers ou des tractus cicatriciels. Pour éviter les interprétations erronées auxquelles ils peuvent donner lieu, nous avons eu soin de ne jamais enlever les fragments destinés à être fixés, aux lobes qui présentaient ces formations. De plus, nos préparations microscopiques proviennent toujours de tissu enlevé en plein parenchyme : on sait que chez le lapin, même normal, le tissu conjonctif peut être assez développé sur les bords des différents lobes.

En étudiant le foie, après que toutes ces précautions ont été prises, on est certain d'arriver à des conclusions rigoureuses : les modifications observées dans le tissu hépatique, doivent toutes être rapportées exclusivement à l'action de la substance toxique. Pour faire l'étude microscopique du foie, nous avons eu recours à nos meilleurs modes de fixation actuels. Nos pièces ont été fixées immédiatement après la mort de l'animal, dans la liqueur de FLEMMING ou de HERMANN.

L'inclusion a été faite à la celloïdine et pour la coloration des coupes nous avons eu recours à la safranine.

Nous exposerons successivement nos expériences et nos observations microscopiques 1° pour l'intoxication chronique par le chloroforme, 2° pour l'intoxication chronique par l'alcool.

CHAPITRE I.

Intoxication chronique par le chloroforme.

Les expériences instituées au moyen de corps toxiques (phosphore, cantharidine), ayant prouvé qu'il était possible de déterminer ainsi la cirrhose du foie, nous ont engagé à reprendre cette étude en nous servant d'un corps dont la forte toxicité a été mise en relief par les travaux tout récents de HEYMANS (1), et de HEYMANS et DE BUCK (2) : le chloroforme. Ce qui nous a encore engagé à nous en servir, c'est que son étude présente un si grand intérêt au point de vue médical. Son emploi si général comme anesthésique dans l'art chirurgical, a engagé bon nombre d'auteurs à déterminer par des observations sur les animaux, s'il présentait les dangers que d'aucuns lui attribuaient.

(1) HEYMANS : *Sur l'action toxique et antiseptique du chloroforme et de l'éther*; Annales de la Soc. de Médec. de Gand, 1892.

(2) HEYMANS et DE BUCK : *Étude expérimentale sur l'action du chlorure de méthylène, du chloroforme, et du tétrachlorure de carbone, donnés en injection hypodermique chez le lapin*; Archives de Pharmacodynamie, vol. I, fasc. I, 1894.

Presque toujours on a eu recours à l'intoxication aigue, déterminée le plus souvent par inhalation. Comme les résultats, auxquels sont arrivés les auteurs qui ont employé ce mode d'administration, ne peuvent en rien contribuer à élucider la genèse du processus cirrhotique dans le foie, nous ne nous étendrons pas sur le détail des diverses expériences instituées ainsi. Nous ne pouvons cependant nous abstenir de dire un mot des lésions hépatiques observées par plusieurs expérimentateurs dans l'intoxication chronique par le chloroforme.

NOTHNAGEL (1) a prouvé, dès 1866, que, par l'action du chloroforme, il survient chez les animaux la métamorphose graisseuse du cœur et du foie, modérée quand l'anesthésique est administré par voie d'inhalation, plus forte après injection hypodermique, mais surtout prononcée pour les animaux chez lesquels on avait introduit le chloroforme par voie stomacale.

Ces résultats ont été confirmés par JUNKERS, UNGAR, STRASSMAN et d'autres.

R. OSTERTAG (2) s'est servi dans ses recherches, de lapins, de cobayes, de rats, de chats et de chiens. Il admet que dans le foie se produit une *infiltration* graisseuse. Le volume de l'organe a augmenté, la consistance est devenue plus forte. Nulle part il ne constate des endroits de ramollissement. De plus, le foie continue à remplir son rôle physiologique. La graisse fait son apparition en premier lieu dans la périphérie de l'acinus. Les cellules gardent leur contour, le noyau est simplement refoulé contre la membrane cellulaire qui persiste.

E. FRAENKEL (3) expose les résultats que lui a fournis l'examen des organes d'hommes qui ont été soumis assez longtemps aux vapeurs de chloroforme et qui ont succombé après un temps variable,

Dans un premier cas il s'agit d'un individu atteint de cancer du rein. La chloroformisation a duré trois heures et le patient a succombé après dix-huit jours.

A l'examen microscopique du foie on constate la dégénérescence trouble des cellules hépatiques. Le noyau est devenu invisible; dans quelques cellules on trouve du pigment. Les limites cellulaires sont bien conservées; toutefois les éléments glandulaires et une partie du tissu intersticiel sont devenus incapables de fixer la matière colorante. Ajoutons encore que la graisse ne s'observe qu'en quantité minime.

---

(1) NOTHNAGEL : *Die fettige Degeneration der Organen bei Aether- und Chlorof-Vergift.*; Berl. klin. Wochenschr., 1866.

(2) R. OSTERTAG : *Die tödtl. Nachwirk. des Chlorof.*; Virchow's Archiv, 1889.

(3) FRAENKEL : *Ueber Chloroformnachwirk. beim Menschen*; Virchow's Archiv, 1892.

Dans le deuxième cas, sur un homme atteint de calculs biliaires, on a pratiqué la laparotomie. L'opération a duré trois heures; le malade a succombé après quarante heures.

Le parenchyme hépatique accuse peu de dégénérescence. Il y a augmentation de tissu intersticiel; d'autre part, on rencontre en plusieurs endroits des ilots d'infiltration constitués par de petites cellules.

Dans les deux autres cas que décrit l'auteur, on constate la dégénérescence qui rappelle en tous points celle des deux premiers cas.

Dans une série d'expériences nous avons fait vivre des lapins dans un milieu où le chloroforme tombait d'une manière continue sous forme de gouttelettes. Ils ont succombé très rapidement.

Comme les altérations obtenues dans le foie ne nous ont pas donné des résultats au point de vue de l'étude de la cirrhose, nous ne les exposerons pas ici. Nous y reviendrons dans un travail spécial. Nous avons choisi alors la méthode par voie hypodermique qui présente de sérieux avantages.

Tout d'abord, ce mode d'administration permet de doser exactement la quantité de substance toxique administrée.

Ensuite il est facile de donner le chloroforme de telle façon que l'absorption se fasse lentement. On peut obtenir ainsi une action continue de l'anesthésique.

A cet effet, nous avons eu recours à la dissolution dans la paraffine liquide. Les résultats que nous avons obtenus prouvent que les espérances qu'avait fait naître cette façon d'expérimenter n'ont pas été déçues.

Une première difficulté à laquelle nous nous sommes heurté, a consisté à déterminer quelle était la dose à laquelle on peut administrer du chloroforme à un lapin pendant un temps assez long pour provoquer la cirrhose, processus essentiellement chronique.

La question n'était pas facile à résoudre; aussi avons nous dû procéder par tâtonnements. Pas mal d'animaux ont succombé ainsi sans nous donner de sérieux résultats. Nous ne ferons l'histoire détaillée, dans le cours de notre exposé, que de ceux qui nous ont donné des résultats assez concluants pour établir l'action chronique du chloroforme sur le foie.

Nous avons commencé par injecter à quelques lapins un demi-centimètre cube de chloroforme en solution dans 5 centimètres cubes de paraffine liquide. Cette injection est mortelle à bref délai pour beaucoup de lapins; d'autres présentent des symptômes d'intoxication, inappétence, etc., mais après plusieurs jours paraissent se remettre et chez eux on peut recommencer alors l'injection quoique jamais l'expérience n'ait une durée assez longue pour notre but.

La dose de 1/4 cc. répétée à des intervalles de trois jours est généralement mieux supportée, au moins pendant un certain temps. Toutefois la plupart de nos lapins ont succombé après 6, 8 ou 10 injections, soit du 25e ou 30e jour depuis le début de l'expérience. Exceptionnellement nous avons pu pratiquer chez un lapin 22 injections administrées dans un laps de temps dépassant deux mois.

L'examen microscopique pratiqué sur le foie de ces animaux, nous montre que, même chez celui où l'expérience a duré deux mois, le processus dominant est la dégénérescence de la cellule tandis que la néoformation de tissu conjonctif est relativement moins prononcée.

Nous avons encore abaissé la dose et nous avons donné 1/5 centimètre cube à des intervalles de 5 jours. La survie a été plus longue et le processes dégénératif moins prononcé. L'examen de nos préparaions nous a montré que nous étions sur la bonne voie pour produire la cirrhose.

Dans les trois séries précitées nous avons donné le chloroforme à des intervalles espacés. Finalement nous avons eu recours à l'administration journalière de l'anesthésique, et les résultats obtenus nous ont prouvé d'une façon indiscutable *que l'administration du chloroforme à petites doses continuée pendant un temps très long produit chez le lapin une maladie présentant tous les caractères de l'atrophie granulaire de Laënnec de l'homme.*

Nous commençons par la dose de 1/20 cc. en solution dans un cc. de paraffine liquide. Après quelques jours nous donnons 1/15 de cc.; après 2 ou 3 semaines nous arrivons à donner 1/10 de cc., quantité que nous ne dépassons plus de toute la durée de l'expérience. Ainsi comprise, l'intoxication chronique par le chloroforme doit donner — nos expériences nous en ont donné la conviction absolue — des résultats positifs en ce qui concerne la genèse de la cirrhose.

Un fait qu'il importe de faire remarquer, c'est que l'injection hypodermique du chloroforme ne donne lieu qu'exceptionnellement à la formation d'abcès sous-cutanés. Dans toute la durée de nos expériences nous ne l'avons observé qu'une seule fois : chez le dernier lapin dont nous relatons l'histoire et où il s'est produit un seul abcès et seulement après 80 injections; de plus, après quelques jours il a commencé à durcir et l'animal n'a semblé en rien en souffrir. Les inconvénients de la méthode hypodermique ont donc été nuls.

Cette introduction était nécessaire pour la compréhension de nos expériences dont nous relaterons maintenant les principales. Nous donnerons pour chaque animal le tableau du poids et des doses, le protocole de l'autopsie et les résultats de l'examen histologique du foie.

Lapin I.

L'animal qui pèse 2510 gr. reçoit une injection hypodermique de 1/2 cc. de chloroforme en solution dans 5 cc. de paraffine liquide.

Durant les 3 jours qui suivent, le lapin ne mange pas et l'état paraît assez précaire. Plus tard il recommence petit à petit à prendre de la nourriture et paraît se remettre.

Dix jours après cette injection unique, il est sacrifié et l'autopsie faite immédiatement.

Poids total : 2420 gr.

Le tissu hépatique est gris jaunâtre. La vésicule biliaire, de dimensions moyennes, a une coloration vert foncé. A la surface du lobe gauche, on aperçoit des tubercules blancs assez nombreux du volume d'un grain de millet; de plus, il existe dans leur voisinage des stries blanc grisâtre au niveau desquelles le tissu hépatique paraît rétracté.

Les reins présentent leur aspect normal, de même que les autres organes.

Examen microscopique du foie. Les cellules hépatiques présentent, en majorité, un aspect plus trouble que d'habitude. Le corps cellulaire est rempli de granulations petites, serrées les unes contre les autres. Sur quelquesunes de nos coupes, les cellules offrent presque toutes cet aspect. Dans d'autres préparations, au contraire, les cellules ayant les caractères sus-mentionnés forment une large bordure autour des espaces portes et des vaisseaux sub-lobulaires; dans la zone intermédiaire, les éléments hépatiques ont leur conformation normale; cependant on en trouve quelquesuns qui ont subi une augmentation de volume et qui ont pris ainsi un aspect très clair. Des cellules de cette dernière catégorie se retrouvent aussi intercalées entre les éléments à protoplasme foncé, dont nous venons de parler.

Le noyau se présente dans les deux cas avec ses caractères normaux; toutefois dans les cellules foncées, dans son voisinage et bien souvent en rapport intime avec lui, on constate la présence de grosses granulations noirâtres. Il est difficile de déterminer de quelle nature sont ces dernières; ce que nous pouvons affirmer, c'est qu'elles ne sont pas de nature graisseuse.

Quelquesunes, du reste, fixent avec avidité la matière colorante.

Les vaisseaux sanguins, tant ceux appartenant au système porte, que ceux faisant partie du système sus-hépatique, ne montrent rien de particulier.

Les capillaires intralobulaires sont distendus en beaucoup d'endroits;

à certaines places dans le parenchyme hépatique, existent les traces d'épanchements sanguins.

Une autre particularité observée dans le parenchyme est la présence de quelques grosses granulations noires autour de certains noyaux ovalaires. Parmi ceux-ci il en est qui appartiennent incontestablement aux cellules endothéliales des capillaires intra-lobulaires; mais on peut se demander aussi s'il n'en est pas parmi eux qui sont des noyaux du tissu conjonctif intra-acineux. Il est difficile de trancher la question; nous tenons cependant pour vraisemblable cette dernière opinion.

Le tissu conjonctif a légèrement augmenté; il est représenté par quelques noyaux embryonnaires localisés surtout dans le voisinage immédiat des espaces portes.

Les leucocytes sont peu abondants dans nos préparations : quelques uns, tout au plus, qui se montrent dans la paroi d'un certain nombre de canaux biliaires.

Lapin II.

Ce lapin a reçu pendant 5 jours consécutifs sous forme d'injection hypodermique, 1/15 de cc. de chloroforme en solution dans 1 cc. de paraffine liquide.

Le poids de l'animal n'a pas varié notablement pendant toute la durée de l'expérience. Il était de 2347 gr. au début. Il était les jours suivants respectivement de 2375, 2383, 2470 et 2332 gr..

L'animal est sacrifié le 6e jour, en pleine digestion, et l'autopsie est faite immédiatement.

Poids total : 2400 gr..

Le foie a une surface lisse, est de consistance normale. Congestion assez prononcée. Après section des grands troncs vasculaires du foie, une grande quantité de sang s'écoule et à la surface de l'organe se dessine nettement un réseau rougeâtre, continu, limitant les lobules qui ont une coloration grisâtre. A la partie inférieure du lobe gauche existe un petit amas blanchâtre (coccidies?).

La vésicule biliaire, d'aspect vert foncé, est assez peu volumineuse.

Le foie pèse (plus vésicule biliaire) 81 gr..

Les reins paraissent peu modifiés; tout au plus y a-t-il une légère congestion de la zône moyenne.

Ils pèsent ensemble 16 gr..

Les autres organes ne présentent rien de spécial.

L'urine a une réaction alcaline. Coloration orangée. Il existe un

léger trouble s'éclaircissant par l'acide acétique. Ne donne ni les réactions de l'albumine, ni celle de Gmelin.

Examen microscopique du foie. Les cellules hépatiques ont pour la plupart leur aspect normal. Cependant au voisinage de quelques espaces portes, on trouve des éléments dont le protoplasme est plus foncé, plus compact. Ces mêmes cellules se rencontrent, en petit nombre, autour du système sus-hépatique. De plus, on retrouve des éléments analogues éparpillés à l'intérieur du parenchyme hépatique.

En dehors des modifications du protoplasme, on constate que la forme de la cellule est souvent modifiée. Le volume est moindre en même temps que la forme est plus ou moins étoilée; d'autres fois enfin, les cellules sont fortement allongées suivant un diamètre tandis que l'autre est de plus en plus réduit.

Le tissu conjonctif est en général peu modifié; cependant, en quelques endroits, on trouve des noyaux allongés qui doivent être considérés comme des éléments de tissu conjonctif embryonnaire.

Les vaisseaux sanguins offrent leur aspect normal.

Dans la gaîne conjonctive des conduits biliaires de l'espace porte les leucocytes sont assez abondants. De plus, dans la lumière intérieure on trouve souvent un amas foncé, se moulant en quelque sorte sur le canal; un examen attentif montre que ces masses sont constituées par des granulations safranophiles. Parfois on y reconnaît encore des noyaux présentant tous les caractères de ceux des leucocytes, ce qui nous conduit à envisager les amas en question comme des débris de globules blancs en diapédèse.

Lapin III.

L'animal a reçu 6 injections de 1/4 cc. de chloroforme à des intervalles de 3 jours.

Après 20 jours d'expériences, le lapin est mourant et achevé par piqûre. Poids total 1745 gr..

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS	DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS
1 j.	2315	9 j.	2224
3 j.	2400	12 j.	2062
6 j.	2200	15 j.	2105

Le foie a une coloration jaunâtre. Il pèse, avec la vésicule biliaire, 35 grammes.

La vésicule biliaire est assez volumineuse et a un aspect vert foncé.

Les vaisseaux intra et périlobulaires sont fortement congestionnés.

Les reins sont très fortement congestionnés dans la région médullaire; la région corticale est jaunâtre, parsemée de points rouges tranchant nettement sur le reste du tissu rénal.

Les poumons sont fortement hypérémiés; toutefois il n'existe pas d'hépatisation.

Lapin IV.

L'animal a reçu 8 injections de 1/4 cc. de chloroforme à des intervalles réguliers de 3 jours.

Il a succombé après 26 jours d'expérience et l'autopsie à été faite immédiatement aprés la mort.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS	DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS
1 j.	1878	12 j.	1683
3 j.	1703	15 j.	1600
6 j.	1754	18 j.	2030
9 j.	1850	21 j.	1965

Poids total : 1900 gr..

Poids du foie : 48 gr..

Le foie a une coloration franchement jaunâtre. Les vaisseaux intralobulaires sont fortement congestionnés; les vaisseaux péri-lobulaires le sont moins. Le tissu hépatique est un peu plus consistant que normalement, se déchire moins facilement par la traction de la pince. La vésicule biliaire, assez volumineuse, a une coloration verte.

Les reins présentent une congestion notable de la zône médullaire
Les poumons sont également fortement congestionnés.

La vessie ne renferme pas d'urine.

Examen microscopique du foie. L'examen microscopique du foie de ces deux animaux nous montre l'image d'une altération dégénérative plutôt aigue du parenchyme hépatique.

Les cellules montrent tous les stades de la dégénérescence graisseuse et de la dégénérescence trouble.

Comme nous ne pouvons, dans ce travail, étudier ces altérations pour elles mêmes, nous ne nous arrêterons pas davantage à la description de l'état des cellules glandulaires.

Bornons-nous à signaler que la nécrose est tellement accentuée en certains endroits qu'il ne reste plus rien des éléments parenchymateux, de sorte qu'on ne voit plus que le tissu conjonctif intersticiel qui se montre çà et là en voie de prolifération et qui délimite des cavités incolores.

Au voisinage immédiat des espaces portes on reconnaît quelques noyaux embryonnaires appartenant au tissu conjonctif; les autres noyaux appartiennent aux canalicules biliaires.

L'infiltration leucocytaire est très accentuée dans les espaces portes, moins prononcée à l'intérieur de l'acinus.

Lapin V.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2172	1/4 cc.	15 j.	1822	1/4 cc.
3 j.	2172	id.	18 j.	1890	id.
6 j.	1900	id.	21 j.	1862	1/5 cc.
9 j.	1880	id.	24 j.	1818	id.
12 j.	1820	id.	27 j.	1760	id.

Après 1 mois d'intoxication, l'animal, vu son amaigrissement assez marqué, est achevé par piqûre. Il pèse 1652 gr..

Le foie paraît relativement peu altéré. La coloration est brun foncé. Le tissu hépatique est un peu moins friable que normalement. A la surface qui est lisse, existent, surtout dans les parties inférieures des lobes, de nombreuses et volumineuses taches arrondies, d'un blanc grisâtre (tubercules ?).

Les reins sont fortement congestionnés dans leur zône moyenne.

Les poumons présentent également une légère congestion.

Le myocarde est beaucoup plus pâle que normalement.

L'urine a une réaction acide, et par l'acide nitrique donne un anneau vert manifeste au milieu duquel apparaîssent bientôt de nombreux cristaux de nitrate d'urée.

Examen microscopique du foie. La cellule glandulaire montre une très grande variabilité d'aspect. Eu égard au caractère du protoplasme on peut diviser les éléments du parenchyme en deux catégories.

Dans une première espèce de cellules, il paraît constitué principalement par des granulations assez espacées les unes des autres, d'où résulte un aspect très clair de la cellule.

Dans la seconde catégorie, les cellules ont un protoplasme foncé, compact; toutefois on rencontre des éléments qui font transition. La constitution granuleuse ne se reconnaît plus que dans quelques cellules. On les trouve en grand nombre autour des veines sub-lobulaires où elles forment souvent une zône large. Dans le voisinage des espaces portes elles se trouvent aussi en abondance; de plus elles y forment des colonnes cellulaires partant du voisinage immédiat et s'avançant à une certaine distance à l'intérieur du parenchyme.

De plus, à l'intérieur de l'acinus, on en trouve quelques-unes éparpillées parmi les cellules à aspect normal.

Elles subissent en beaucoup d'endroits des modifications de forme, deviennent plus ou moins étoilées. Ceci a lieu là où se montrent en grande abondance les cellules arrondies claires dont nous parlons plus haut. Il nous semble légitime de considérer les changements de forme comme résultant d'une compression des éléments environnants.

Dans le stade ultime, les cellules en question ne sont plus représentées que par un noyau entouré par un petit amas de substance protoplasmique noirâtre.

Quelques rares cellules hépatiques renferment des gouttelettes graisseuses.

Le tissu conjonctif est relativement peu développé; cependant dans le voisinage des espaces portes on retrouve quelques noyaux appartenant incontestablement au tissu conjonctif intra-acineux.

Les conduits excréteurs présentent plusieurs particularités intéressantes. Dans la lumière nous retrouvons des amas renfermant quantité de granulations fortement safranophiles. A l'intérieur de l'épithélium même on constate, d'une façon constante, la présence de leucocytes.

Dans le voisinage immédiat des espaces portes existent, en assez grand nombre, des cellules claires, à forme tantôt arrondie, tantôt cuboïde, tantôt plus ou moins cylindrique. Le noyau est ovalaire; sou-

vent elles limitent à deux ou trois une lumière étroite. Leurs caractères les font différencier nettement des cellules hépatiques et des cellules conjonctives. D'autre part, elles montrent une ressemblance frappante avec les cellules épithéliales des canalicules biliaires. Aussi les considérons-nous comme des cellules plates des canalicules biliaires gonflées. (Voir FIG. 2.) Le sang paraît assez altéré; il renferme des granulations abondantes.

La gaîne des veines sus-hépatiques est constituée par un réseau alvéolaire limitant des espaces qui renferment un liquide trouble imprégnant également les cellules hépatiques du voisinage. Nous envisageons les mailles du réseau comme les espaces lymphatiques péri-vasculaires distendus.

Les cellules endothéliales des capillaires intralobulaires renferment à plusieurs niveaux des granulations noires. Nous ne pourrions affirmer que c'est de la graisse, attendu qu'elles ne disparaissent pas par l'action de l'essence de térébenthine.

Lapin VI.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2430	1/4 cc.	1 m. 7 j.	2307	1/4 cc.
3 j.	2418	»	1 m. 10 j.	2370	»
6 j.	2420	»	1 m. 13 j.	2390	»
9 j.	2258	»	1 m 16 j.	2318	»
12 j.	2232	»	1 m. 19 j.	2300	1/5 cc.
15 j.	2520	»	1 m. 22 j.	2083	»
19 j.	2420	»	1 m. 25 j,	2100	»
22 j.	2246	»	1 m. 28 j.	1950	»
25 j.	2343	»	2 m. 1 j.	1990	1/8 cc.
28 j.	2374	»	2 m. 5 j.	2075	»
1 m. 1 j.	2280	»	2 m. 8 j.	1980	»
1 m. 4 j.	2295	»			

Après 2 mois 12 jours d'intoxication, l'animal était mourant; il est achevé par destruction du bulbe.

Poids total : 2045 gr.. Autopsie immédiate.

Le foie (plus vésicule biliaire) pèse 67 gr.. La surface est chagrinée; la coloration, gris foncé. A la section, relativement peu de sang

s'écoule. Le tissu hépatique est plus dur que normalement, très peu friable. Les lobules sont bien distincts, limités par un réseau transparent, épais.

Un examen soigneux ne fait reconnaître nulle part des formations blanchâtres.

Les reins paraissent peu altérés; tout au plus existe-t-il une congestion modérée de la zône moyenne; peut-être aussi la zône corticale est-elle un peu plus jaunâtre que d'habitude.

Le rein de droite pèse 8 gr., celui de gauche 7 gr..

Les autres organes n'offrent rien de particulier.

L'urine à une coloration brun foncé; la réaction est alcaline. Il existe un léger trouble floconneux disparaissant par l'acide acétique. L'urine ne donne ni les réactions de l'albumine, ni celle de Gmelin.

Examen microscopique du foie. Le foie, à l'examen histologique, nous montre le type de la cirrhose parenchymateuse.

La destruction cellulaire se fait suivant de larges bandes unissant les espaces portes entre eux, mais s'étendant aussi d'un espace porte vers une veine du système sus-hépatique. On y trouve tous les stades de la dégénérescence granulo-graisseuse.

La graisse fait son apparition sous forme de gouttelettes arrondies assez volumineuses finissant par se fusionner et constituer ainsi des globules volumineux, pouvant occuper la plus grande partie du corps cellulaire.

Le noyau subit pendant ce temps des modifications notables : il se ratatine; la différenciation en substance chromatique et substance achromatique devient de moins en moins manifeste; finalement on ne trouve plus que quelques granulations safranophiles. Nous avons donc à faire ici à une destruction nucléaire par chromatolyse.

Le tissu conjonctif intersticiel a subi incontestablement des changements, mais ils nous paraissent relativement moins prononcés que ceux du parenchyme. En quelques endroits, on trouve de petites traînées de noyaux embryonnaires.

Les parties glandulaires en voie de nécrose présentent, outre les modifications cellulaires énumérées plus haut, une dilatation très marquée des capillaires intra-lobulaires et une infiltration leucocytaire assez abondante.

Les canalicules biliaires, en beaucoup d'endroits, ne sont pas plus abondants que normalement.

Dans quelques parties de nos préparations, il n'en est plus ainsi, mais ils ne sont jamais en quantité aussi abondante que dans le foie des lapins chez lesquels domine la prolifération intersticielle.

Lapin VII.

L'expérience a duré 21 jours. L'animal a reçu les 8 premiers jours une injection hypodermique de 1/20 cc. de chloroforme en solution dans 1 cc. de paraffine liquide. Les jours suivants, la dose journalière a été de 1/15 cc. de la même substance.

Après 21 jours d'intoxication, le lapin est achevé par destruction du bulbe et l'autopsie faite immédiatement.

Le poids total est de 2238 gr..

Dans la cavité péritonéale existe une petite quantité de liquide séreux.

Le foie pèse 107 gr.. Il a une coloration pâle, un peu jaunâtre.

A la surface, qui est lisse, on voit un réseau large, transparent, limitant des mailles à coloration grise.

La vésicule biliaire qui est d'un vert foncé, est assez volumineuse.

Un examen soigneux ne fait découvrir nulle part des traces de tubercules ni de psorospermies.

Les reins pèsent ensemble 19 gr.. Congestion modérée de la zône moyenne. La zône corticale paraît un peu plus jaunâtre que normalement.

Les poumons présentent une très légère congestion.

L'urine extraite directement de la vessie est jaune clair; forte effervescence par l'acide acétique; réaction nettement alcaline; par l'acide nitrique on ne parvient à déceler ni la présence de l'albumine, ni celle de la bilirubine.

Le fait le plus saillant que dénote l'examen microscopique, est la présence d'une grande quantité de stades mitosiques présentées par les cellules hépatiques. Assez souvent, dans les éléménts au repos, on remarque, dans le voisinage du noyau, un amas dense plus ou moins arrondi, autour duquel des travées protoplasmiques partent en s'irradiant. Nous croyons devoir considérer cette formation comme le corps au dépens duquel se forme la sphère attractive lors de la division cellulaire. Autour des veines sub-lobulaires la cellule glandulaire prend souvent un aspect caractéristique : le protoplasme est fortement condensé.

D'autre part, à l'intérieur du parenchyme, quelques cellules sont gonflées et le corps cellulaire est devenu plus clair; le protoplasme est alors constitué par un système trabéculaire limitant des espaces renfermant un suc incolore.

A un faible grossissement, ce qui frappe, c'est la présence de trainées rouges qui s'avancent plus ou moins dans l'acinus en s'effilant.

Si on examine la préparation à un grossissement plus fort, on voit que ces travées rouges sont constituées par un très grand nombre de noyaux cellulaires qui sont de nature différente.

1° Quelques-uns sont plus ou moins arrondis, à limites souvent un peu irrégulières.

La façon très intense dont ils fixent la safranine fait qu'on les distingue facilement; ce sont incontestablement des leucocytes. Il est très difficile de dire s'ils s'accumulent autour des vaisseaux ou autour des conduits excréteurs de la bile.

2° Une seconde variété de noyaux est allongée, plus ou moins ovalaire. Ils appartiennent à des cellules aplaties.

Ce qui est surtout caractéristique pour ces dernières, c'est la façon dont elles se disposent : elles forment le plus souvent des cordons cellulaires; à certains niveaux, on constate la présence d'une lumière étroite. (Voir FIG. 3.) Ces faits, ainsi que la ressemblance frappante qu'elles ont avec les éléments de l'épithélium des canalicules biliaires, nous autorisent sans aucun doute à les considérer comme apparentées avec ce dernier.

3° En dehors de ces traînées de noyaux, on en remarque, en nombre plus petit, qui sont également allongés, mais qui présentent une tendance manifeste à s'effiler à leurs extrémités. De plus ils sont souvent entourés de fines fibrilles.

Nous devons donc les considérer comme des cellules conjonctives embryonnaires, en voie de différenciation.

Ces mêmes éléments se retrouvent également à l'intérieur du parenchyme. Le fait que nous avons pu en retrouver en voie de mitose, nous conduit à penser que les cellules conjonctives embryonnaires dont nous parlons plus haut peuvent dériver du tissu conjonctif intra-acineux préexistant.

L'épithélium des canalicules biliaires est assez souvent infiltré de leucocytes; la lumière renferme assez fréquemment des débris chromatiques.

Les veines sus-hépatiques ne présentent rien d'anormal.

Lapin VIII.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2185	1/8 cc.	1 m. 2 j.	2004	1/8 cc.
7 j.	1900	id.	1 m. 7 j.	1980	id.
12 j.	2113	id.	1 m. 11 j.	1880	id.
23 j.	2020	id.	1 m. 18 j.	1700	id.
28 j.	2088	id.	1 m. 22 j.	1344	id.

Après un mois 22 jours d'intoxication, l'animal est sacrifié par piqûre et l'autopsie faite immédiatement. Poids : 1350 gr..

Le foie pèse 30 gr.; coloration brun grisâtre; à la surface se dessinent de larges travées grisâtres transparentes, anastomosées, limitant des mailles dont le centre est rouge et la périphérie blanchâtre. La vésicule biliaire qui est d'un vert foncé, est relativement volumineuse. A la partie inférieure du lobe moyen du foie existe une région blanc jaunâtre (coccidies).

Les reins pèsent ensemble 10 gr.; zône corticale plus jaunâtre que normalement; corpuscules de Malpighi bien apparents.

La zône pariétale paraît plus développée que normalement; zône intermédiaire fortement congestionnée, zône médullaire pâle.

Estomac et intestin modérément remplis.

Rate : Pèse 0,6 gr.. A la surface existe un réseau blanchâtre plus développé que normalement.

Les poumons sont peu congestionnés.

La vessie renferme environ 5 cc. d'urine jaune citrin, à réaction acide; par l'acide nitrique elle donne un léger trouble; ne donne pas la réaction de Gmelin.

Examen microscopique du foie. A l'intérieur du parenchyme hépatique on distingue deux larges zônes spéciales entourant respectivement le système de la veine porte et celui des veines sus-hépatiques. (Voir FIG. 2 et PHOTOGR. I.)

Dans la 1e zône, les cellules ont conservé à peu près leur aspect normal; tout au plus y en a-t-il quelques-unes dont le protoplasme est plus dense que d'habitude.

Dans la 2e zône, au contraire, nous assistons à une nécrose très accentuée de la cellule hépatique.

Le mode de destruction est très caractéristique. La cellule se gonfle et peut atteindre jusque deux et même trois fois son volume normal. En même temps les granulations protoplasmiques disparaissent. Le corps cellulaire finit par être constitué par un réseau alvéolaire dans les interstices duquel on trouve un suc incolore. Le noyau garde assez longtemps son aspect normal; après un certain temps toutefois, il finit par se ratatiner et disparaît. La cellule hépatique ne laisse d'autre trace qu'une cavité kystique.

Dans cette région, les capillaires sanguins sont fortement dilatés et il existe une infiltration leucocytaire abondante. En quelques endroits se forment même des épanchements sanguins. En dehors des lésions parenchymateuses, il existe ici aussi des modifications intéressant le tissu in-

tersticiel : à la périphérie des espaces portes, on rencontre un certain nombre de noyaux conjonctifs embryonnaires.

Les canalicules biliaires, eux aussi, se retrouvent en quantité plus grande qu'à l'état normal.

Ces deux sortes d'éléments entrent dans la constitution des traînées qui partent des espaces portes, traînées qui s'étendent plus ou moins loin à l'intérieur de l'acinus et qui sont de façon constante bordées par une rangée de cellules hépatiques à protoplasme compact.

Lapin IX.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2480	1/6 cc.	1 m. 13 j.	2618	1/4 cc.
3 j.	2452	id.	2 m. 10 j.	2768	id.
6 j.	2468	1/4 cc.	2 m. 16 j.	2680	id.
9 j.	2410	id.	2 m. 19 j.	2598	1/8 cc.
12 j.	2390	1/5 cc.	2 m. 23 j.	2633	1/4 cc.
15 j.	2522	id.	2 m. 27 j.	2666	1/8 cc.
18 j.	2493	id.	3 m.	2520	id.
21 j.	2412	id.	3 m. 4 j.	2620	id.
24 j.	2580	1/8 cc.	3 m. 8 j.	2500	id.
28 j.	2600	id.	3 m. 13 j.	2550	id.
1 m. 1 j.	2565	id.	3 m. 21 j.	2402	id.
1 m. 5 j.	2582	id.	3 m. 28 j.	2171	id.

Après trois mois 28 jours d'intoxication, l'animal est achevé par piqûre du nœud vital.

Autopsie immédiate. Poids 2171 gr..

Foie : Coloration rouge foncé, à reflets bleuâtres; à la surface existe un réseau blanc grisâtre assez épais limitant des mailles rouges ; après section des vaisseaux, on aperçoit, à l'intérieur des travées, des stries rouges (vaisseaux périlobulaires ?). Poids de l'organe (plus vésicule biliaire) : 66 gr.. Vésicule biliaire vert foncé, volumineuse.

Reins : Congestion assez marquée de la zône intermédiaire.

Estomac et *intestin* renferment une quantité assez notable d'aliments.

Poumons légèrement congestionnés. La partie antérieure et supérieure du poumon gauche est hépatisée. A la section, il sort une petite quantité de pus.

Sur la surface, on constate l'existence de plusieurs points blancs; à la partie supérieure du poumon gauche il existe un noyau blanc assez dur, volumineux.

L'urine est légèrement alcaline; ne présente ni les réactions de l'albumine, ni celle de Gmelin.

Lapin X.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS	DOSE
	2320	1/8 cc.
8 j.	2120	id.
13 j.	1943	id.
24 j.	1662	id.
28 j.	1500	id.

L'animal est trouvé mort le matin du 31e jour de l'expérience. Le cadavre est encore chaud.

Poids 1245 gr.. Le foie est fortement congestionné, pèse 30 gr..

Injection forte des vaisseaux intra- et périlobulaires.

Vésicule biliaire assez volumineuse, vert foncé. En un endroit du foie existe une tache blanche arrondie, superficielle (tubercule ?) ; en deux autres endroits existe un amas blanc grisâtre (coccidies ?). Des fragments du tissu hépatique, bouillis dans l'eau distillée, donnent un liquide, qui filtré, renferme des traces de glycogène et ne réduit pas la liqueur de Fehling.

Les reins pèsent ensemble 13 gr.; légère congestion de la zône intermédiaire; zône corticale jaunâtre. Injection assez prononcée du tractus intestinal; estomac presque vide.

Dans la cavité péricardique existe un liquide clair assez abondant; myocarde pâle. La base des poumons est fortement congestionnée; pas de trace de tubercules.

L'urine, recueillie directement de la vessie, a une coloration jaune citrin; réaction alcaline; il existe un léger trouble qui diparaît par l'acide acétique; l'urine renferme une légère quantité d'albumine, ne donne pas la réaction de Gmelin.

Lapin XI.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2415	1/8 cc.	1 m. 15 j.	2120	1/8 cc.
8 j.	2025	id.	1 m. 19 j.	2263	id.
16 j.	2132	id.	1 m. 23 j.	2120	id.
20 j.	2117	id.	1 m. 27 j.	2062	tous les jours 1/20 cc.
25 j.	2030	id.	2 m.	2246	
1 m.	2117	id.	2 m. 5 j.	2410	
1 m. 4 j.	2029	id.	2 m. 10 j.	2411	
1 m. 11 j.	2104	id.			

Après 2 mois 11 jours d'intoxication l'animal est tué par destruction du bulbe.

Autopsie immédiate. Poids 2525 gr..

Le foie (plus vésicule biliaire) pèse 132 gr.. La vésicule biliaire qui est d'un vert foncé, est de petites dimensions.

Coloration du tissu hépatique grisâtre; la surface de l'organe est chagrinée.

A la section, le tissu est dur, crie sous le scalpel. Les vaisseaux intra- et périlobulaires, légèrement congestionnés, correspondent à des dépressions de la surface. La partie inférieure du lobe gauche est parsemée d'amas blanchâtres. Des fragments du foie sont bouillis avec l'eau distillée; le liquide refroidi est filtré; il a une réaction acide, donne un précipité blanc par l'alcool absolu; par la teinture d'iode, prend une coloration brun acajou, réduit abondamment la liqueur de Fehling.

Le cœur, les poumons, les intestins paraissent normaux.

Les reins pèsent ensemble 19 gr.; congestion modérée de la zône intermédiaire.

La rate pèse 1 gr..

La vessie renferme environ 40 gr. d'urine à coloration brunâtre, et ne donnant ni les réactions de l'albumine, ni celle de Gmelin.

Lapin XII.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2568	1/6 cc.	1 m. 1 j.	2760	1/8 cc.
4 j.	2730	id.	1 m. 5 j.	2893	id.
6 j.	2690	1/4 cc.	1 m. 13 j.	2918	1/4 cc.
9 j.	2675	id.	2 m. 10 j.	2983	id.
12 j.	2668	1/5 cc.	2 m. 16 j.	2879	id.
15 j.	2620	id.	2 m. 19 j.	2900	1/8 cc.
18 j.	2685	id.	2 m. 23 j.	2780	1/4 cc.
21 j.	2620	id.	2 m. 27 j.	2730	1/8 cc.
24 j.	2728	1/8 cc.	3 m. m.	2651	id.
28 j.	2882	id.	3 m. 4 j.	2317	id.

Après trois mois 4 jours d'intoxication, l'animal est mort.

L'autopsie à été pratiquée le lendemain, environ 15 heures post mortem.

Poids de l'animal : 2263 gr..

Foie : Poids, 80 gr.. A la surface se dessine un réseau blanchâtre, transparent, limitant des champs ayant une coloration blanc jaunâtre. A la section, le tissu hépatique se montre plus dur que normalement. Vésicule biliaire, d'aspect verdâtre et de volume moyen.

Les poumons sont légèrement congestionnés; le cœur paraît normal.

L'urine a une coloration brun foncé, et un aspect trouble; renferme des traces d'albumine et ne présente pas la réaction de Gmelin ; à l'examen microscopique, on constate la présence de quelques cylindres granuleux.

Lapin XIII.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2493	1/8 cc.	1 m. 15 j.	2448	1/8 cc.
5 j.	2316	id.	1 m. 19 j.	2633	id.
16 j.	2384	id.	1 m. 23 j.	2391	id.
20 j.	2151	id.	1 m. 27 j.	2310	tous les jours 1/20 cc.
25 j.	2398	id.	2 m.	2500	
1 m.	2500	id.	2 m. 5 j.	2500	
1 m. 4 j.	2418	id.	2 m. 10 j.	2475	tous les jours 1/15 cc.
1 m. 11 j.	2480	id.	2 m. 15 j.	2500	

Après 2 mois 20 jours d'intoxication, l'animal est sacrifié par piqûre et l'autopsie est pratiquée immédiatement.

Poids 2355 gr..

Dans la cavité abdominale existe une légère quantité d'exsudat.

Le foie pèse 84 gr.. Surface chagrinée sur tous les lobes, liséré blanc au bord inférieur du lobe moyen. Des enfoncements cicatriciels, qui existent en grand nombre, sont surtout développés aux lobes gauche et moyen; sont, au contraire, peu accusés au lobe postérieur. Le volume des acini est très variable : quelques-uns n'ont que la moitié ou même le tiers d'autres. Réseau grisâtre, transparent, limitant des mailles à zône corticale blanchâtre et à zône centrale occupée par un point ou une légère strie rouge. Vésicule biliaire moyenne, vert foncé; à l'intérieur des grands conduits biliaires existe un exsudat solide, blanc grisâtre, s'enlevant très facilement. Des fragments de tissu hépatique, après

ébullition dans l'eau distillée, donnent un filtrat dans lequel l'alcool absolu produit un précipité blanc assez abondant et qui se colore en brun acajou par la teinture d'iode. De plus, il réduit fortement la liqueur de FEHLING.

Les reins pèsent ensemble 12 gr ; la zône intermédiaire est congestionnée ; la zône corticale est plus jaunâtre que normalement et parsemée de points et de stries rouges.

La rate est plus volumineuse que normalement ; elle pèse 1,8 gr..

Les poumons ont leur coloration normale ; en certains endroits, sont un peu emphysémateux.

L'urine à une coloration orangée. Trouble floconneux ; les flocons disparaissent par l'acide acétique, mais le trouble persiste. Réaction acide franche. Par l'acide nitrique, l'urine prend une coloration brun foncé et donne lieu à un léger précipité. Par la chaleur, on obtient un précipité abondant disparaissant en totalité par l'acide acétique, tandis que le trouble persiste.

Le foie des 5 lapins qui précèdent nous montrent tous les stades de la prolifération conjonctive, depuis son début jusqu'au point où les traînées, devenues beaucoup plus larges, enserrent d'une façon complète les lobules hépatiques, ou forment des cloisons dont les plus épaisses partagent le tissu hépatique en îlots distincts.

Les cellules glandulaires, d'une façon générale, ont un aspect clair. Le protoplasme est représenté par des granulations assez foncées éparpillées à l'intérieur du corps cellulaire d'une façon uniforme.

En maint endroit des préparations cependant, elles s'amassent en un point déterminé de la cellule, tantôt au voisinage du noyau, tantôt à une certaine distance de ce dernier.

L'entassement peut aussi avoir lieu sous forme de bandes périphériques ce qui donne à la cellule vue à un faible grossissement, des limites épaisses, foncées. Assez souvent on trouve dans les éléments hépatiques des grains se présentant un peu sous un autre aspect. Ils tranchent plus fortement sur le suc protoplasmique, sont ordinairement bruns ; d'autres fois, enfin, ils fixent plus ou moins fortement la safranine.

La graisse se rencontre rarement dans le parenchyme hépatique ; toutefois dans quelques cellules de certaines préparations on constate sa présence sous forme de grosses gouttelettes.

Presque partout, les cellules hépatiques ont leurs dimensions normales. Dans les stades les plus avancés de l'intoxication cependant, on

en rencontre qui ont subi une augmentation très notable de volume au point d'atteindre deux et même trois fois le volume de cellules normales.

Des cellules à protoplasme compact dont quelques-unes présentent les signes manifestes de la nécrose, se retrouvent en nombre relativement peu considérable dans le voisinage immédiat des espaces portes et des traînées qui en partent.

On les voit encore, là où le processus intersticiel périportal a acquis quelque développement, autour des veines du système sus-hépatique.

Le tissu conjonctif néoformé se présente sous forme de traînées les unes minces, les autres plus épaisses, s'amincissant à mesure qu'elles s'éloignent de l'espace porte. Dans le stade le plus avancé, on trouve, enclavées entre les fibrilles connectives, une ou plusieurs cellules hépatiques plus ou moins dégénérées; celles-ci présentent encore les mêmes caractères que les cellules en voie de nécrose de l'acinus même.

Le tissu conjonctif est souvent encore représenté par des cellules embryonnaires, mais en beaucoup d'endroits aussi il a déjà acquis l'aspect du tissu adulte : des noyaux fortement étirés semés dans un amas de fibrilles à direction généralement parallèle à celle du noyau. Les canalicules biliaires semblent exister en plus grand nombre que normalement sans cependant atteindre le développement qu'ils ont dans les préparations de foie que nous avons décrites antérieurement.

Les vaisseaux sanguins des espaces portes ne présentent pas de modifications apparentes; nulle part nous ne pouvons reconnaître une prolifération des éléments de la gaîne conjonctive. Quoique notre attention ait été portée sur les voies lymphatiques, nous n'avons pu y découvrir de modifications.

Les veines sus-hépatiques, dans les stades de début, sont intactes; parmi les cellules à protoplasme compact qui les avoisinent, on trouve d'une façon constante des noyaux allongés embryonnaires paraissant appartenir au tissu conjonctif intra-acineux, et non aux cellules endothéliales des capillaires. Dans un certain nombre d'acini nous avons constaté que des traînées conjonctives peuvent unir les veines sus-hépatiques aux espaces portes.

Le sang paraît souvent avoir subi des modifications : on trouve en grand nombre des granulations et des plaquettes sanguines. Des leucocytes sont dispersés dans les espaces portes et dans leurs prolongements intra-acineux; on en observe aussi quelques-uns entre et peut être même dans les cellules hépatiques.

Lapin XIV.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2300	1/6 cc.	3 m. 8 j.	2337	1/8 cc.
4 j.	2398	»	3 m. 13 j.	2436	»
6 j.	2569	1/4 cc.	3 m. 21 j.	2400	»
9 j.	2420	»	3 m. 28 j.	2420	»
12 j.	2420	1/5 cc.	4 m. 7 j.	2450	»
15 j.	2322	»	4 m. 11 j.	2350	»
18 j.	2280	»	4 m. 16 j.	2500	»
21 j.	2163	»	4 m. 21 j.	2400	»
24 j.	2410	1/8 cc.	4 m. 25 j.	2328	»
28 j.	2450	»	5 m. 2 j.	2443	»
1 m. 1 j.	2350	»	5 m. 6 j.	2480	»
1 m. 5 j.	2510	»	5 m. 10 j.	2352	»
1 m. 13 j.	2562	1/4 cc.	5 m. 14 j.	2545	»
2 m. 10 j.	2650	»	5 m. 18 j.	2450	tous les jours 1/20 cc.
2 m. 16 j.	2643	»	5 m. 21 j.	2445	
2 m. 19 j.	2668	1/8 cc.	5 m. 26 j,	2620	tous les jours 1/15 cc.
2 m. 23 j.	2534	1/4 cc.	6 m. 1 j.	2820	
2 m. 27 j.	2563	1/8 cc.	6 m. 6 j.	2708	
3 m.	2395	»	6 m. 11 j.	2750	
3 m. 4 j.	2465	»			

Après 6 mois 17 jours d'intoxication, l'animal est achevé par piqûre et l'autopsie est faite immédiatement. Poids : 2645 gr..

La peau du ventre est très adhérente aux tissus sous-jacents.

A l'ouverture de la cavité abdominale on constate l'existence, à l'intérieur de celle-ci, d'un léger exsudat.

Le foie pèse, avec la vésicule biliaire, 124 gr.; la bile pèse 9 gr.

La vésicule biliaire, d'un vert foncé, est très volumineuse.

L'aspect du foie est des plus caractéristiques.

Le lobe moyen a subi un aplatissement manifeste, surtout à la périphérie. A la surface, on remarque un nombre considérable de forma-

tions granuleuses produites par des sillons s'enfonçant plus ou moins profondément dans le tissu hépatique. Le volume des grains est très variable : quelques-uns n'ont que le volume d'un grain de millet, alors que d'autres atteignent les dimensions d'un petit pois. Les uns sont arrondis, d'autres sont plutôt ovalaires. Les sillons varient très fortement quant à leur profondeur. Sur une partie du lobe, ils sont à peine ébauchés; en d'autres endroits, ils ont une profondeur de 2-3 millimètres. L'incisure qui existe d'une façon assez constante au niveau de la vésicule biliaire, est exagérée et atteint le centre du lobe. Des dépressions longitudinales très accusées divisent au surplus le lobe (voir FIG. 1).

Les bords sont très minces et déchiquetés.

La paroi postérieure présente les mêmes caractères, à peu de chose près, que la face antérieure.

La coloration des masses sphériques et ovoïdes est jaunâtre; celle des dépressions, grisâtre.

Le tissu hépatique est beaucoup plus dur que normalement : il crie sous le tranchant du scalpel.

Le lobe gauche présente des altérations analogues mais elles n'intéressent que les parties les plus périphériques. Le reste, ainsi que le lobe postérieur, ont une surface simplement chagrinée.

Rate : poids 2 gr. Réseau blanc à la surface. Tissu moins friable que d'habitude.

Les reins pèsent ensemble 16 gr.; paraissent peu altérés; très légère congestion de la partie moyenne.

Le myocarde paraît un peu plus dur et plus pâle que normalement.

Poumons : assez fortement congestionnés; examinés comme tels et après insufflation, n'offrent pas d'altération apparente. L'urine à une réaction alcaline et une coloration brune; renferme une légère quantité d'albumine; ne donne pas la réaction de Gmelin.

Examen microscopique du foie. L'examen microscopique du foie démontre ici à l'évidence les modifications histologiques que nous avons signalées pour les 5 lapins précédents. En effet, à un faible grossissement on constate la présence de travées limitant tantôt plusieurs acini, tantôt un seul; d'autres fois, on trouve d'une façon évidente que des parties d'acinus seulement ont été enclavées (voir PHOTOGR. 2 à 6).

Examinées à un fort grossissement, les travées se montrent constituées par un tissu conjonctif fibrillaire le plus souvent adulte, mais présentant à la périphérie de la travée des noyaux fusiformes (voir FIG. 4). On trouve à son intérieur : 1° des vaisseaux sanguins, les uns appartenant au système porte et d'autres au système sus-hépatique; 2° des canalicules biliaires

(voir FIG. 4) en nombre très variable d'après les endroits que l'on considère. A certains niveaux ils sont excessivement nombreux, en d'autres on les trouve en quantité relativement minime; 3° des masses de détritus granulo-graisseux (voir FIG. 4) à forme ovalaire ou arrondie; à leur intérieur on remarque assez souvent deux ou plusieurs noyaux arrondis présentant tous les caractères des noyaux de leucocytes. Si nous les comparons à une cellule hépatique en voie de dégénérescence, de la périphérie du tissu glandulaire, nous reconnaissons bien vite qu'il existe entre les deux une corrélation évidente. La présence, d'autre part, de cellules hépatiques isolées en voie de dégénérescence graisseuse à l'intérieur du tissu conjonctif, nous amène à considérer les amas granulo-graisseux comme des débris ultimes de cellules hépatiques dégénérées. Ces cellules peuvent être englobées isolément, soit à 2 ou 3 ou même plus.

Les tractus fibreux sont en continuité avec la capsule de Glisson qui est épaissie assez notablement même en dehors de l'insertion des expansions conjonctives (voir PHOTOGR. 3).

Les cellules hépatiques présentent, dans la majorité des cas, un aspect clair et accusent le plus souvent une augmentation de volume pouvant devenir très considérable.

Assez souvent on trouve dans le voisinage du noyau un amas protoplasmique dense, tantôt arrondi, d'autres fois irrégulier.

Dans assez bien de cas, il en part des trabécules rayonnantes diminuant de largeur en s'éloignant. Ces caractères nous font penser que nous avons à faire à la masse archoplasmatique ou sphère attractive. Toutefois une autre interprétation nous paraît plausible, au moins pour certaines masses. Le fait que nous rencontrons dans nos préparations souvent des cellules hépatiques munies de deux noyaux, dont l'un se colore beaucoup moins que l'autre et que, d'autre part, nous avons aussi vu des cellules où, près du noyau, on retrouve des granulations chromatiques offrant une ressemblance frappante avec les nucléoles, nous font penser que l'un des noyaux se fusionne avec le cytoplasme et peut donner lieu ainsi à un amas foncé.

Les deux noyaux que l'on retrouve si souvent à l'intérieur des cellules hépatiques proviennent de la multiplication du noyau préexistant par division directe. Le 1r stade de ce phénomène est caractérisé par une augmentation notable des dimensions du noyau qui perd en même temps la forme arrondie. Il s'allonge; à un moment donné se produit un étranglement au niveau de l'équateur qui mène à la séparation en deux du noyau primitif. Le 1r et le 3e stades s'observent souvent dans nos préparations; le stade d'étranglement se rencontre plus rarement. Ce

fait nous porte à penser que l'étranglement se fait très rapidement. Nous avons également observé des cellules hépatiques possédant un noyau, ayant la forme d'un anneau. Nous ne nous étendrons pas ici sur la genèse de ce noyau. Comme il est assez fréquent cependant, nous avons tenu à le signaler.

Lapin XV.

Tableau des doses et du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DOSE
1 j.	2623	1/8 cc.	3 m. 19 j.	2980	
7 j.	2508	id.	3 m. 24 j.	3042	
12 j.	2680	id.	3 m. 29 j.	2990	
23 j.	2930	id.	4 m. 4 j.	3030	
27 j.	2702	id.	4 m. 8 j.	3065	
1 m. 2 j.	2680	id.	4 m. 12 j.	3058	1/10 cc. par jour.
1 m. 7 j.	2833	id.	4 m. 17 j.	3048	
1 m. 11 j.	2660	id.	4 m. 21 j.	3092	
1 m. 18 j.	2753	id.	4 m. 25 j.	3050	
1 m. 22 j.	2808	id.	4 m. 29 j.	2919	
1 m. 26 j.	2654	id.	5 m. 3 j.	2982	
2 m.	2750	id.	5 m. 8 j.	2930	
2 m. 4 j.	2762	1/20 cc. par jour.	5 m. 13 j.	2940	
2 m. 7 j.	2918		5 m. 18 j.	2972	
2 m. 12 j.	2870		5 m. 22 j.	3000	1/9 cc. par jour.
2 m. 17 j.	2948		5 m. 28 j.	3055	
2 m. 22 j.	2973	1/15 cc. par jour.	6 m. 5 j.	2882	
2 m. 27 j.	3030		6 m. 9 j.	2920	
3 m. 5 j.	2763		6 m. 15 j.	2908	
3 m. 10 j.	2838	1/10 cc. par jour.	6 m. 20 j.	2948	1/8 cc. par jour.
3 m. 15 j.	2880		6 m 25 j.	2755	

Après 6 m. 27 jours d'intoxication, l'animal est mourant. On l'achève par destruction du bulbe et on fait immédiatement l'autopsie.

Poids de l'animal : 2680 gr..

A l'ouverture de la cavité abdominale, on constate l'existence d'un exsudat. Les intestins sont pâles, anémiés. A l'intérieur de l'intestin moyen existe un caillot sanguin très volumineux. La muqueuse intestinale à ce niveau est très congestionnée.

Cependant on n'y trouve pas d'ulcérations. Un examen soigneux ne fait nulle part découvrir la cause de cette hémorrhagie intense.

Le foie pèse avec la vésicule biliaire 144 gr.. Vésicule biliaire de dimensions moyennes.

Le foie possède une coloration grisâtre; la surface présente un développement excessif d'incisures, les unes s'étendant peu profondément, les autres subdivisant les lobes plus ou moins fortement. Cela s'observe surtout à la face postérieure du foie. Les lobes les plus attaqués sont le lobe droit antérieur et le petit lobe droit postérieur.

Le tissu hépatique est dur, crie sous le tranchant du scalpel.

L'urine ne renferme pas d'albumine et ne donne pas la réaction de Gmelin.

La rate est volumineuse.

Les poumons, les reins et les autres organes ne présentent rien de particulier.

Examen microscopique du foie. L'examen microscopique du foie confirme qu'il existe une cirrhose très développée.

Les traînées conjonctives, qui se présentent avec les mêmes caractères que celles du foie des lapins précédents, dissocient très fortement les lobules hépatiques.

La cellule hépatique présente toutes les formes décrites antérieurement; il existe une dégénérescence graisseuse marquée dans les cellules qui occupent le voisinage des traînées, absente dans les autres.

Ce qui distingue surtout ce foie, c'est la présence, à l'intérieur des parties du parenchyme en apparence intactes, d'un grand nombre de noyaux allongés (voir FIG 5). Il faut ajouter qu'au niveau où ils sont surtout développés, les cellules hépatiques ne sont plus tout à fait normales non plus.

CONCLUSIONS.

1. Le chloroforme donné aux lapins sous forme d'injections hypodermiques répétées à des intervalles de 3 à 5 jours, est mortel à bref délai si la dose est de 1/2 cc. et même de 1/4 cc.

2. Quand on donne le chloroforme à des doses plus petites (1/6 à 1/8 cc.) et à des intervalles assez espacés (3 à 5 jours), on parvient à pro-

duire dans le foie de ces animaux des lésions analogues en tous points à celles qui existent dans la cirrhose atrophique chez l'homme.

3° Le foie des animaux chez lesquels l'intoxication a été longue (de quelques semaines à plusieurs mois) présente des modifications très accentuées : la coloration est plus pâle, le tissu est plus dur, les incisures qui existent normalement à la surface du foie ont pris une extension plus grande, la surface est chagrinée ou même parsemée de grains (cirrhose granuleuse).

4° Les autres organes (reins, rate, poumons) sont beaucoup moins atteints que le foie.

5° La cellule hépatique paraît être atteinte en premier lieu. Elle subit sous l'influence du chloroforme des altérations très marquées : dégénérescence graisseuse, dégénérescence trouble, dégénérescence vacuolaire, destruction du noyau par chromatolyse, atrophie.

6° A l'intérieur du parenchyme hépatique il se développe des travées constituées par du tissu conjonctif, par des canalicules biliaires, par des cellules hépatiques en voie de dégénérescence.

7° Ces travées débutent dans le voisinage des espaces portes; elles réunissent entre eux les espaces portes et de plus établissent une communication entre le système de la veine porte et celui des veines hépatiques.

CHAPITRE II.

Intoxication chronique au moyen de l'alcool.

Quoique l'alcool ait été considéré depuis longtemps comme jouant un rôle très important dans la genèse de la cirrhose atrophique du foie, l'étude expérimentale de l'intoxication alcoolique chronique est de date relativement récente.

Les premiers auteurs qui ont employé l'alcool avaient surtout pour but d'étudier son action sur le système nerveux et ce n'est que d'une façon tout à fait accessoire qu'ils signalent les lésions observées dans d'autres organes. C'est ainsi qu'ils se bornent à mentionner pour le foie la dégénérescence graisseuse.

Les premiers qui ont poursuivi des recherches systématiques en vue d'établir le rôle de l'alcool dans la production des cirrhoses sont, à notre connaissance, DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ (1) qui se sont servi dans ce but de 18 porcs auxquels ils administrèrent, dans un laps de 3 années, diverses espèces d'alcools ainsi que l'absinthe. Pour l'alcool, la dose était de 1 à 3 gr. par kilogr. d'animal et par jour.

Le poids des animaux en observation augmenta progressivement. L'autopsie de plusieurs d'entre eux permit de constater du côté de l'appareil digestif l'existence d'un état de congestion et d'inflammation. Le foie montra relativement peu d'altérations. Tout au plus le tissu hépatique était-il plus friable et congestionné. Jamais on n'observa d'ascite; jamais non plus CORNIL, qui fit l'examen microscopique, n'observa d'hépatite interstitielle. Chez quelques animaux on constata la présence de l'ictère.

STRAUS et BLOCQ (2) se sont servi dans leurs expériences de lapins auxquels ils ont administré un mélange égal d'alcool absolu, éthylique et amylique. L'introduction du liquide se faisait au moyen de la sonde stomacale. La dose journalière ordinaire a été 10 grammes. Les animaux après l'ingestion de la boisson tombaient dans une sorte de coma qui durait en moyenne 4 à 5 heures. Plusieurs d'entre eux ont suc-

---

(1) DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ : *Sur les propriétés toxiques des alcools par ferment*; Acad. des Sciences, Paris, 1887.

(2) STRAUS et BLOCQ : *Étude expérimentale sur la cirrhose alcoolique*; Arch. de Physiol., 1887.

combé dans les premiers mois des expériences à la suite de causes diverses. Trois sont morts vers le 3e-4e mois; parmi les deux qui ont résisté le mieux, l'un a été sacrifié au 7e mois, l'autre après un an d'expériences.

Jamais l'auteur n'a constaté d'ascite ni de stase veineuse dans l'intestin, ni d'altérations dans le rein, le cœur et le cerveau. Par contre, le tissu hépatique a augmenté de consistance et les lobules se dessinent nettement.

Au point de vue microscopique, les lésions débutent vers le troisième mois par une infiltration de cellules embryonnaires dans les espaces portes, tout aussi prononcée autour des canaux biliaires que des vaisseaux sanguins. Plus tard, cette infiltration s'étend plus loin; les acini finissent par être circonscrits presque tous par une couronne d'éléments embryonnaires. A cette cirrhose monolobulaire commençante se surajoute une ébauche de cirrhose multilobulaire. Le processus est surtout accusé dans les canaux portes de moyen et dernier ordre, ce qui d'après STRAUS et BLOCQ serait dû au fait que c'est là que l'alcool est le plus longtemps et le mieux en contact avec les parois. Les veines sus-hépatiques sont surtout respectées. Les cellules hépatiques ne sont pas altérées; cependant celles qui appartiennent aux portions marginales du lobule offrent quelques particularités : on constate souvent à leur intérieur 2 ou 3 noyaux, ou un seul noyau très volumineux; d'autres se sont laissées pénétrer par des leucocytes. Ces derniers peuvent parfois cerner plusieurs cellules hépatiques de façon à donner lieu à la formation d'ilots isolés, formés par des cellules ayant gardé les caractères des éléments du foie. Les auteurs admettent comme conclusions de leur travail que l'ingestion d'alcool produit chez les animaux une cirrhose monolobulaire dans la genèse de laquelle la cellule hépatique ne joue qu'un rôle passif.

L'apparition du mémoire que nous venons d'analyser provoqua la publication des expériences que Z. PUPIER (1) avait faites quelques années auparavant. Il avait eu pour objectif de reproduire sur le foie des animaux les lésions observées sur le foie de l'homme dans la cirrhose hépatique. Il avait dans ce but étudié les effets de l'absinthe alcoolée, du vin blanc, du vin rouge et de l'alcool sur les poulets et les lapins.

Les premiers furent soumis aux expériences pendant plusieurs mois, les seconds succombèrent après peu de semaines. Le mode d'introduction de la boisson différait d'après les animaux : les poulets la prenaient

(1) Z. PUPIER : *Action des boissons spiritueuses sur le foie*; Archives de physiologie, 1888.

directement. Pour les lapins on se servait d'une pipette graduée. La quantité administrée journellement était d'environ 2 à 3 gr. par kilogr. d'animal. De l'examen des organes, l'auteur croit pouvoir conclure à la genèse d'une hépatite intersticielle (prolifération du tissu conjonctif avec atrophie des éléments parenchymateux) dans les recherches avec l'absinthe alcoolée. Les résultats furent analogues, mais moins prononcés, avec l'alcool absolu. Pour le vin rouge, il y avait seulement infiltration graisseuse des cellules hépatiques. Pour le vin blanc, la lésion était double : on observait à la fois l'hépatite intersticielle et parenchymateuse.

La même année, en 1888, parurent deux autres mémoires, celui de MAIRET & COMBEMALE d'une part, celui de STRASSMANN, d'autre part. Les expériences qui y sont décrites étaient instituées dans le but d'étudier l'action de l'alcool sur le système nerveux. Notons toutefois que ces auteurs indiquent en passant comme unique lésion du foie, la dégénérescence graisseuse de la cellule hépatique.

Beaucoup plus importantes sont, à notre point de vue, les recherches d'AFANASSIEW (1). Dans une première catégorie d'expériences il administra, par voie buccale, tantôt de l'alcool éthylique à 96° étendu de son volume d'eau, tantôt cette substance additionnée d'une petite quantité d'alcool amylique. La dose fut très variable : elle varia depuis 12 cc. jusqu'à 36 cc. par jour. Dans une seconde catégorie de recherches, l'auteur étudia le foie après injection d'alcool à 48° dans la veine porte. L'intoxication chronique par l'alcool a duré chez les lapins de quelques jours à 4 mois, chez les chiens elle est allée jusqu'à 9 mois. Comme réactifs fixateurs ont servi : l'alcool, la liqueur de MÜLLER, ainsi que celle de FLEMMING.

Au point de vue microscopique, AFANASSIEW a constaté d'une façon constante l'hypérémie du foie qui souvent présentait un aspect marbré et des reflets jaunâtres; par ci par là, on observait quelques tâches jaunâtres n'ayant aucun rapport avec les lésions déterminées par les psorospermies.

L'auteur a fait ensuite une analyse détaillée des modifications histologiques des différents organes. Nous nous bornerons à relater ici ce qui a rapport au foie.

Le fait le plus marqué consiste en une infiltration graisseuse étendue, intéressant tout d'abord les lobules hépatiques : elle est plus considérable à la périphérie et elle diminue à mesure qu'on se rapproche du centre qui reste indemne. L'intensité dépend de la durée des

(1) AFANASSIEW : *Zur Pathologie des acuten und chronischen Alkoholismus*; Ziegler's Beiträge, 1890, Bd. VIII.

expériences et de la quantité d'alcool amylique; elle est indépendante de l'espèce animale.

Elle s'étend également aux cellules conjonctives, aux leucocytes et à l'endothélium des capillaires biliaires. On trouve de plus des gouttelettes graisseuses éparses dans la lumière des vaisseaux et dans les espaces périvasculaires. En outre, il existe une dégénérescence de la cellule hépatique, constante dans l'intoxication chronique et même plus accentuée que dans l'intoxication aigue. Chez les lapins notamment, on constate la présence de tâches blanchâtres ayant à leur centre une ramification de la veine porte et s'étendant à la périphérie de quelques lobules hépatiques. Autour de l'espace porte les cellules sont détruites. Un peu plus loin, les éléments sont ratatinés et ont un noyau se colorant faiblement. Plus loin existe une couche formée par des cellules en voie de dégénérescence graisseuse, d'éléments conjonctifs proliférés et de cellules géantes. Puis vient le tissu hépatique à aspect normal. AFANASSIEW appelle également l'attention sur une tendance générale de la stase de la lymphe dans l'intoxication chronique. Elle est parfois tellement accentuée que les espaces périvasculaires entourant les capillaires biliaires sont comparables aux espaces périvasculaires du cerveau, élargis dans la plupart des intoxications.

Un autre point important du mémoire dont nous nous occupons actuellement est la constatation d'une accumulation d'éléments arrondis autour des conduits biliaires à l'exclusion des ramifications de la veine-porte qui sont restées intactes. La présence de ces éléments, dont la quantité augmente avec la durée des expériences, est attribuée par l'auteur non à l'action directe de l'alcool mais à une irritation des canalicules biliaires provoquée par les produits d'oxydation de l'alcool qui sont éliminés du foie.

Dans les expériences où l'on a injecté de l'alcool dans la veine porte, se manifestent des phénomènes analogues. La seule différence consiste en ce qu'ils intéressent ici tout le tissu hépatique.

Comme conclusions à son travail, AFANASSIEW admet que par l'alcool on provoque la formation de foyers nécrotiques qui irritent le tissu hépatique voisin. Celui-ci réagit : les cellules du stroma se multiplient et des cellules géantes apparaissent. Le foyer finit ainsi par être remplacé par du tissu conjonctif.

A des résultats quelque peu différents est arrivé VON KAHLDEN (1) qui

(1) VON KAHLDEN : *Ueber die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren*. Ziegler's Beiträge, 1890, Bd. IX.

s'est servi dans ses expériences de chiens, de lapins, de canards, de poules et de pigeons. Il a introduit à jeûn, au moyen de la sonde stomacale, un mélange composé d'une partie d'alcool éthylique à 96° avec une partie d'eau distillée, en quantité suffisante pour provoquer une ivresse profonde. Il a aussi employé l'alcool méthylique rectifié de la même façon que l'alcool éthylique et s'est adressé en dernier lieu à un mélange de 95 parties d'alcool éthylique coupé avec 2 parties d'eau et 5 parties d'alcool méthylique non rectifié. Les doses étaient augmentées de façon graduelle. La durée des expériences a été pour les chiens de 3 à 8 mois, pour les lapins de 10 jours à 2 1/2 mois, pour les canards de 16 jours à 4 mois, pour les pigeons de 11 jours à 1 mois et pour les poules de 2 à 4 mois. Jamais on n'a constaté de lésions ulcéreuses dans l'estomac. En général le poids ne diminua ni chez les animaux en voie de croissance, ni chez les adultes; le plus souvent, au contraire, il augmenta et parfois même cette augmentation était très notable.

Les liquides fixateurs employés furent la liqueur de MÜLLER et celle de FLEMMING, l'alcool et le sublimé. Le foie montrait une dégénérescence graisseuse ne débutant pas par la périphérie de l'acinus et accompagnée seulement dans un cas d'une destruction de la cellule hépatique. En second lieu, il existait dans l'organe hépatique une hyperémie intense : les capillaires apparaissaient comme injectés artificiellement. Ce fait ne s'observait que dans l'intoxication chronique et ne paraissait directement en rapport ni avec la durée des expériences, ni avec la quantité d'alcool. Jamais on ne constatait de stase lymphatique ni d'accumulation de cellules arrondies.

VON KAHLDEN conclut à l'absence de toute modification cirrhotique dans le foie. Il doute que des expériences plus longues puissent donner des résultats parce que, après plusieurs mois d'expériences, on devrait au moins observer un commencement de pareilles lésions. On peut penser que chez les animaux mis en expérience le tissu conjonctif possède un pouvoir de prolifération moins marqué que chez l'homme ou bien que chez les premiers la cellule hépatique offre une résistance plus grande à l'action de l'alcool. On doit au surplus se souvenir que dans la genèse de la cirrhose interviennent bien des facteurs qui nous échappent.

En 1892 parurent deux travaux où les auteurs arrivent à des conclusions diamétralement opposées. Le premier a pour auteur G. DE RECHTER (1)

(1) G. DE RECHTER : *Recherches expérimentales sur la cirrhose alcoolique du foie.* Bullet. de l'Acad. de médecine, Bruxelles, 1892.

qui s'est donné comme objectif de vérifier expérimentalement la valeur étiologique de l'alcoolisme chronique dans la production des cirrhoses hépatiques. Il a versé à l'intérieur de la cavité stomacale un liquide dont la composition se rapproche le plus possible d'une boisson spiritueuse absolument belge, le genièvre : 2 1/2 parties d'alcool amylique, 22 1/2 parties d'alcool éthylique à 96° et 75 parties d'eau. Une première série était composée de 10 lapins dont 7 succombèrent après un temps court. Le 8e survécut pendant 57 jours et ne présenta rien d'anormal au foie. Le 9e lapin périt à la suite d'une fausse manœuvre après environ 6 mois d'intoxication. Le poids était tombé de 2750 gr. à 2500 gr.. A l'examen on constata, à la surface et sur les coupes, l'existence de foyers jaunâtres plus ou moins cunéiformes formés microscopiquement de 3 zônes passant insensiblement l'une dans l'autre : au centre existe une masse formée par un détritus granulo-graisseux. Tout autour s'étend une couche de tissu conjonctif sclérosé riche en cellules à laquelle fait suite une zône où l'on retrouve, mais altérée, la structure du foie. L'auteur considère ces formations comme des foyers emboliques en voie de résorption et de cicatrisation fibreuse. Les espaces portes sont infiltrés d'éléments embryonnaires sans qu'on puisse déterminer autour de quel organe de la gaîne de Glisson l'infiltration se produit. Dans le lobe droit, on voit partir de certains espaces portes de minces traînées de tissu conjonctif, s'insinuant entre les lobules et n'atteignant l'acinus voisin que dans de très rares cas. De plus, les cellules hépatiques, en dehors des taches jaunes, ont leur aspect normal.

Des lésions beaucoup plus prononcées s'observent dans le foie du 9e lapin, mort après 9 mois d'alcoolisation et qui avait absorbé en totalité 3110 gr. du mélange, soit en tenant compte des jours de repos une consommation moyenne journalière de 11 1/2 gr..

Le poids de l'animal était de 2000 gr., soit une diminution de 250 gr. depuis le commencement des expériences. La cavité abdominale renferme une assez grande quantité de sérosité.

Macroscopiquement, la surface du foie est chagrinée, ratatinée même; par ci par là des sillons la parcourent. La coloration est plus jaunâtre que normalement surtout dans le lobe gauche où la consistance a du reste augmenté. L'examen histologique relève une hypertrophie du tissu conjonctif surtout manifeste dans le lobe gauche et dans le voisinage du bord libre. Le tissu conjonctif est adulte en certains points; en d'autres il est jeune, riche en éléments cellulaires, les uns arrondis, les autres fusiformes. En plein parenchyme hépatique existe une infiltration embryonnaire très marquée à l'intérieur des capillaires sanguins

et dans la gaîne qui les entoure. De Rechter croit que c'est là la première étape d'une néoformation conjonctive devant aboutir à la dissociation des lobules. En certains endroits le tissu conjonctif, en envahissant la périphérie du lobule, isole un certain nombre de cellules hépatiques, disposées en séries linéaires, qui probablement finissent par disparaître à la suite d'atrophie et qui certainement ne donnent pas naissance à des cellules embryonnaires indifférentes évoluant ultérieurement comme cellules conjonctives.

En dehors de cette atrophie, les cellules hépatiques ne présentent pas d'altération appréciable. Un fait qui peut paraître étrange c'est que, alors que les lésions débutent par de petits espaces-portes, c'est cependant autour de ceux qui sont volumineux que le tissu conjonctif est le plus adulte. Pour l'expliquer, l'auteur admet qu'il existe d'une part des conditions de nutrition telles que le tissu conjonctif évolue plus rapidement autour des espaces d'un certain calibre et que, d'autre part, l'action prédominante de l'alcool sur les petits espaces portes amène là une lésion à allures plus rapides.

Dans ses expériences sur 3 chiens, De Rechter a trouvé des lésions se localisant de façon tout autre que chez les lapins. La néoformation conjonctive débute en effet chez le chien par les veines sus-hépatiques alors que les espaces portes restent indemnes. Pour expliquer cette différence, l'auteur est obligé d'admettre que les cellules hépatiques, chez le lapin, exercent une action modificatrice spéciale sur l'alcool, pareille à celle qu'exercent les alcalis et d'autres substances toxiques. Peut-être aussi la modification d'action est-elle imputable à la différence dans le genre d'alimentation. Dans tous les cas il découle de ces expériences chez les deux espèces d'animaux, que l'alcool produit des lésions scléreuses sous l'influence d'un usage régulier et prolongé, alors que les cellules hépatiques gardent leur intégrité absolue sauf une atrophie par compression du tissu conjonctif que subit une partie du lobule.

Tout autres sont les conclusions auxquelles arrive Lafitte (1) qui a préféré se servir uniquement du lapin dans ses expériences, parce que cet animal présente plusieurs avantages : la structure du foie du lapin se rapproche fortement de celle de l'homme; l'estomac renferme toujours des aliments, de sorte que l'alcool exerce une action locale relativement modérée sur la muqueuse stomacale; en dernier lieu, le tissu conjonctif de l'organe hépatique du lapin s'enflamme rapidement.

(1) A. Lafitte : *L'intoxication alcoolique expérimentale et la cirrhose de Laënnec.* Thèse de Paris, 1892.

Les animaux en expérience, au nombre de 30, étaient âgés de 8 mois; leur poids oscilla autour de 2 kilogr.. L'auteur se servit tantôt de l'alcool éthylique à 95° (5—25 cc. par jour), tantôt d'un mélange d'alcool éthylique et de vin, d'autres fois de vin pur et une fois d'absinthe. Quant au mode d'introduction du liquide il varia. Au début on employa la sonde en gomme; plus tard le vin ou l'alcool furent mélangés à du son qu'on donnait à l'animal à jeûn. Les doses dans ce dernier cas étaient plus élevées que celles données au moyen de la sonde. L'administration était suspendue quand les animaux maigrissaient trop rapidement. La durée des expériences a été pour le mélange de vin et d'alcool de 7 à 7 1/2 mois, pour le vin seul de 7 à 9 mois et pour l'absinthe de 3 mois. La période d'excitation était peu appréciable, la période comateuse de peu de durée (3–4 heures); l'ivresse au surplus n'était jamais complète. Les désordres digestifs sont peu marqués pendant une longue période, mais à la fin survient un amaigrissement rapide. Le poids ne varie pas notablement tant que le toxique est bien supporté. Quelques animaux ont une tolérance remarquable, augmentent de poids à mesure qu'on augmente les doses. Jamais on ne constate de phénomènes convulsifs ni d'attaques apoplectiformes. Dans quelques cas surviennent des troubles de la sensibilité et des troubles moteurs.

L'examen de l'urine décèle la présence de traces d'albumine chez les animaux fortement émaciés et seulement quelques jours avant la mort.

La mort des lapins a été due soit à un accident, soit à une gastro entérite, au froid, à l'intoxication aiguë; pour quelques-uns, à une intoxication lente après un temps très long et, dans deux cas, à une pseudo-tuberculose d'allures spéciales.

L'autopsie montra des altérations surtout dans l'estomac où il existe tantôt une simple inflammation superficielle, tantôt une atrophie glandulaire, dans d'autres cas enfin une gastrite scléreuse.

Au point de vue macroscopique, le foie ne présente jamais les lésions décrites dans la cirrhose de Laënnec et on n'observe jamais d'induration ni de modification de la forme, la surface est lisse; tout au plus existe-t-il une légère augmentation de volume et une congestion légère le plus souvent, intense parfois.

L'examen microscopique de l'organe montre que les veines sus-hépatiques restent toujours intactes. Il en est généralement de même pour les espaces portes; cependant dans quelques circonstances on retrouve dans l'espace porte des cellules plus nombreuses que normalement, fortement colorées, se continuant dans la fissure porte sous forme de traînées s'avançant plus ou moins loin mais sans jamais atteindre l'espace porte

voisin. Dans un cas, ces cellules embryonnaires empiètent dans une faible étendue sur les cellules plus périphériques du lobule. Les capillaires intra-lobulaires sont élargis, ordinairement vides.

La cellule hépatique montre des lésions toujours identiques. Elles débutent par une simple modification de la forme : les cellules s'aplatissent suivant la direction des capillaires, leurs limites deviennent inappréciables. Un noyau entouré d'un peu de protoplasme indique seul l'endroit où existait une cellule hépatique. Dans un stade plus avancé le noyau s'atrophie à son tour. Cette atrophie cellulaire n'est pas due, dit Laffitte, à un phénomène mécanique, puisque le maximum des lésions correspond souvent à des lésions de l'organe qui ne sont le siège d'aucun travail congestif.

A l'intérieur du foie existent aussi des taches jaunes provenant d'épanchements sanguins dans lesquels les éléments du sang ont disparu, ne laissant derrière eux que la matière colorante et des granulations amorphes.

L'auteur conclut de ses expériences que l'alcool touche directement la cellule hépatique et provoque son atrophie pure et simple; de plus, il ne donne pas lieu à la phlébite ni à l'artérite, mais il lèse la paroi des capillaires et donne ainsi naissance à de nombreux foyers d'hémorrhagies punctiformes.

Nous avons cru utile d'exposer d'une façon un peu détaillée le mode d'expérimentation ainsi que les résultats auxquels sont arrivés les auteurs qui nous ont précédé, d'une part à cause de l'importance attribuée à l'alcool dans l'étiologie de la cirrhose atrophique, d'un autre côté parce que les conclusions auxquelles on en est arrivé sont si diamétralement opposées, qu'il importe pour pouvoir les discuter de pouvoir examiner attentivement les différents facteurs qui peuvent modifier les résultats. La méthode d'expérimentation employée par tous nos prédécesseurs a été, comme nous le montre l'historique, l'administration par voie stomacale. Cette méthode offre de nombreux et sérieux désavantages. Ne citons que la difficulté de la manœuvre : nombre de lapins meurent subitement pendant ou après l'administration par suite d'une excitation réflexe provoquée par la sonde ou par les vapeurs d'alcool ou bien par l'asphyxie.

Un autre inconvénient grave est la production d'un catarrhe chronique de la muqueuse digestive et très souvent d'ulcérations dans l'estomac. Ces lésions peuvent peut-être se propager de proche en proche aux glandes annexes par la paroi de leurs canaux excréteurs. En tout cas elles ne sont pas sans influence sur les autres organes et il devient dès lors difficile de déterminer la part qui revient à l'alcool dans les modifications pathologiques qu'on observe dans le foie.

Pour éviter ces inconvénients de l'action de l'alcool sur l'estomac et d'autre part pour pouvoir administrer à nos animaux d'une manière continue des doses minimes de cette substance, nous avons eu recours à l'inhalation de vapeurs d'alcool en mettant nos lapins dans un milieu saturé de ces vapeurs à la température ordinaire.

On peut se demander si l'irritation provoquée ainsi dans toutes les parties de l'appareil respiratoire ne constitue pas un inconvénient. L'expérience nous a prouvé que les modifications produites se bornent dans tous les cas à une simple congestion de la trachée, des bronches et des poumons.

Les animaux sur lesquels nous avons expérimenté (19 en tout) étaient placés dans plusieurs cages de bois recouvertes à leur partie supérieure par une planche percée d'une ouverture qui était disposée de façon à laisser un espace de plusieurs centimètres par où pénétrait l'air extérieur. Nous évitions ainsi de faire vivre les animaux dans un espace confiné. Par l'ouverture pratiquée dans la planche passait l'extrémité effilée d'un tube faisant fonction de siphon, et qui plongeait d'autre part dans un flacon de Mariotte rempli d'alcool. L'écoulement du siphon était reglé par une pince de sorte que l'alcool tombait goutte à goutte et cela sur une plaque en verre fixée à mi-hauteur de la cage. Les gouttes d'alcool en tombant sur cette plaque, toujours humectée d'alcool, se projetaient en grande quantité sur la lie de sorte que l'air ambiant se trouvait toujours saturé de vapeurs d'alcool.

Ce dispositif nous a permis de maintenir jour et nuit nos lapins dans cette atmosphère d'alcool, et cela pendant plusieurs mois et même un an.

Une première série de lapins mâles ne nous a pas donné de résultats. Nous avons pu les garder à peine pendant quelques semaines. Ils se bataillaient si fort et si fréquemment qu'ils avaient presque tout le corps couvert de plaies purulentes. Comme ces complications survenues dans le cours de l'intoxication pouvaient nous induire en erreur, quant à l'interprétation des faits, nous avons préféré n'en pas tenir compte dans l'exposé de notre travail.

Nous avons dans la suite mis exclusivement en expérience des femelles.

Quant au choix de l'alcool, ceux qui nous ont précédé ont employé un mélange de différentes espèces d'alcools. Il nous a paru plus intéressant d'étudier l'action de l'un d'entre eux et nous nous sommes servi d'alcool éthylique à 95°, que d'aucuns prétendent être sans grande influence dans la genèse de la cirrhose atrophique.

Donnons maintenant dans leurs grandes lignes l'histoire de nos animaux.

Lapin 1.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS	DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS
1 j.	2590	16 j.	2686
12 j.	2652	20 j.	2655
		24 j.	2760

Après 25 jours d'intoxication, l'animal est achevé par destruction du bulbe.

Autopsie immédiate. Poids 2870 gr.; panicule adipeux moyennement développé.

Le foie pèse (plus la vésicule biliaire) 134 gr.. A sa surface existe un réseau grisatre limitant des mailles rouges; les espaces intra-lobulaires sont rouges et plus étendus que normalement. Les espaces périlobulaires paraissent à certains endroits également assez développés. Dans le lobe gauche existe une région d'environ 3 cm^2 d'un rouge vif. La vésicule biliaire est moyennement développée. Le tissu hépatique craque légèrement sous le scalpel; nulle part il n'y a trace de tubercules.

Le foie, coupé en fragments, est bouilli avec de l'eau alcalinisée; le filtrat ne réduit pas la liqueur de FEHLING; il donne : par la teinture d'iode une coloration brun-acajou; par l'alcool absolu, un précipité blanc; après addition de salive, réduit la liqueur de FEHLING.

La vésicule biliaire pèse 2 gr.; la bile a une teinte verdâtre.

La rate, qui est moyennement développée, a une couleur de chair très nette.

Les reins pèsent ensemble 11 1/2 gr.; la zône corticale, qui est

grisâtre, est parsemée de stries rouges; la zône subcorticale est rouge; la zône médullaire est blanc grisâtre, avec teint rouge au niveau de la papille.

Cœur : le myocarde paraît plus pâle que normalement.

Les poumons sont légèrement congestionnés et présentent de nombreuses petites taches rouges avec une légère pointe dans le bleu. De plus, il existe des petites taches incolores à la face postérieure et inférieure du lobule inférieur gauche.

Le larynx et les deux tiers supérieurs de la trachée sont moyennement congestionnés; le tiers inférieur de la trachée, au contraire, est fortement congestionné.

La vessie contient 104 cc. d'urine exprimée par compression. La coloration est jaune avec une légère teinte rougeâtre; la réaction est manifestement alcaline. Il existe un trouble très prononcé, formé par des particules assez volumineuses et opaques. Par l'acide acétique, l'urine s'éclaircit et il y a dégagement abondant de gaz; par l'ébullition, il se produit un léger trouble. Par l'action de l'acide nitrique, il se forme un anneau coloré et un précipité peu abondant.

L'estomac et les intestins contiennent une quantité notable d'aliments.

Lapin 2.

L'animal est trouvé mort le matin du 41e jour de l'intoxication.

Poids initial : 2527 gr.. Poids à l'autopsie : 1970 gr.. Ce lapin présente une grande plaie (morsure?) à la région fessière gauche. Il existe une pâleur prononcée des viscères abdominaux (perte de sang ?).

Le foie ne présente pas de points blancs à la surface. Poids : 73 gr.. Coloration très pâle, gris d'argile avec teint rougeâtre plus marqué à certains niveaux où existe une coloration rouge diffuse. Les espaces intra- et interlobulaires sont absolument vides de sang. La vésicule biliaire est d'un vert foncé. Le tissu hépatique est un peu plus dur à la section.

Les intestins sont pâles.

La rate présente une coloration noire très prononcée surtout le long du bord supérieur.

Les reins sont également anémiés; la zône corticale est légèrement jaunâtre (hémorragie ?).

Cœur : le système veineux coronaire est seul moyennement congestionné; le myocarde ventriculaire est très pâle.

Les poumons sont moyennement congestionnés et surtout œdémateux.

Il n'y a pas de tubercules visibles à l'examen rapide.

Dans la trachée, le larynx et les bronches existe une congestion manifeste mais peu prononcée; on trouve de plus un peu de liquide spumeux dans les bronches.

Lapin 3.

Après 41 jours d'intoxication, l'animal est achevé par piqûre.

Autopsie immédiate. Poids : 2325 gr..

Le foie pèse (plus la vésicule biliaire) 100 gr.. La coloration est d'un brun très foncé (plus que normalement) à l'état frais. Lors d'une petite incision, le sang s'écoule en grande quantité et la coloration devient plus claire. On distingue alors un réseau (?) blanchâtre, dont les travées circonscrivent des mailles (?) plus foncées. On ne distingue plus nettement les vaisseaux sanguins ni intra- ni interlobulaires. Vésicule biliaire plutôt petite et d'un vert foncé.

Les poumons sont tout au plus légèrement rosés et semblent se déchirer plus facilement sous la traction de la pince.

Cœur : l'artère coronaire postérieure paraît sinueuse et peut être plus volumineuse que normalement au niveau de la paroi postérieure du ventricule droit.

Trachée congestionnée.

Les reins sont très peu congestionnés (un peu à la partie corticale).

Urine : la vessie en contient environ 1 cc. enlevé par expression; la réaction est alcaline; l'urine diluée ne donne pas de précipité par l'acide nitrique, ni de coloration verte marquée. L'examen microscopique ne donne rien de particulier.

Lapin 4.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS	DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS
4 j.	1840	19 j.	1910
9 j.	1790	24 j.	1912
14 j.	1770	1 m. 2 j.	1987
		1 m. 5 j.	2100

L'animal a été achevé par destruction du bulbe après 1 mois 25 jours d'intoxication.

Autopsie immédiate. Poids 2010 gr.. A l'ouverture de la cavité abdominale on constate, à l'intérieur de celle-ci, la présence d'un liquide clair assez abondant.

L'urine recueillie de la vessie a une réaction légèrement alcaline et un aspect trouble. Elle renferme des flocons qui disparaissent par l'acide acétique; ne contient pas d'albumine et ne présente pas la réaction de GMELIN.

Le foie pèse, avec la vésicule biliaire, 69 gr.. La vésicule est petite et d'un vert foncé. Le foie est hyperémié.. Après écoulement du sang on constate qu'il y a une congestion très forte des vaisseaux intralobulaires. Le tissu est friable comme normalement. A la surface existent deux points blancs du volume d'un grain de mil (tubercules?), et le long du bord du lobe moyen, sur une étendue d'un demi-centimètre, une bordure blanche (coccidies).

Les vaisseaux périlobulaires apparaissent comme des stries très minces; pour les reconnaître il faut un examen attentif. Les réactions du glycogène sont très nettes (alcool absolu et iode). Il en est de même pour celle du sucre (FEHLING).

Les reins pèsent ensemble 13 gr..

Les poumons, le cœur et les intestins paraissent normaux.

La rate pèse 2 gr. et est volumineuse.

Lapin 5.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS	DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS
1 j.	2472	2 m. 19 j.	2182
1 m. 23 j.	2348	2 m. 22 j.	2233
2 m. 14 j.	2240	2 m. 27 j.	2168

L'animal a été soumis aux vapeurs d'alcool pendant 2 mois 29 jours

Il a été achevé par piqûre du nœud vital

Autopsie immédiate. Poids 2384 gr..

Le foie pèse (avec la vésicule biliaire) 66 gr.. La coloration est moins foncée que normalement. Les espaces périlobulaires sont plus larges et

transparents; les lobules sont blanc grisâtre; le centre du lobule est rouge, moyennement rempli de sang; le tissu hépatique est difficile à dilacérer par compression digitale et résiste mieux à l'action du scalpel.

La vésicule biliaire est en dessous de la moyenne, et présente une coloration verte assez foncée.

Aux reins on constate une congestion prononcée; il existe un piqueté fort marqué à la zône corticale.

Les poumons, la trachée et le larynx sont congestionnés.

L'urine, recueillie directement de la vessie, a une réaction alcaline et un aspect trouble; elle s'éclaircit par l'acide acétique. Elle présente la réaction de GMELIN, mais ne renferme pas d'albumine.

Lapin 6.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS	DURÉE D'INTOXICAT.	POIDS
1 j.	2792	2 m. 14 j.	2672
1 m. 23 j.	2900	2 m. 25 j.	2900

L'animal a été achevé par piqûre du nœud vital après 3 mois 17 jours d'intoxication.

Autopsie immédiate. Poids 3200 gr..

Le foie pèse 84 gr.; la dureté est plus grande que normalement et la coloration plus pâle. A la surface existe un réseau blanc d'une épaisseur notable. Les vaisseaux interlobulaires sont à peine visibles et apparaissent comme des points rouges; les espaces périlobulaires sont plus larges. Deux points blancs se constatent à la surface du lobe droit antérieur (tubercules ?).

Les reins sont fortement congestionnés dans la zône moyenne et présentent un piqueté très bien dessiné dans la zône corticale.

Les poumons présentent une congestion marquée.

Le cœur est plus volumineux; le myocarde est plus développé que normalement; la dureté est très grande à la section et la coloration est grise.

La trachée est fortement congestionnée.

La vésicule biliaire a un développement moyen; le contenu est pâle.

La réaction de l'urine est alcaline; l'urine renferme une légère quantité d'albumine et ne donne pas la réaction de GMELIN.

Lapin 7.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS
1 j.	2540	3 m. 26 j.	2770	5 m. 7 j.	2392
1 m. 10 j.	2753	3 m. 2 j.	2710	5 m. 14 j.	2478
1 m. 21 j.	2884	4 m. 9 j.	2657	5 m. 21 j.	2253
2 m. 21 j.	2900	4 m. 16 j.	2500	5 m. 28 j.	1952
3 m. 2 j.	2885	4 m. 23 j.	2554	6 m. 4 j.	1882
3 m. 11 j.	2920	5 m.	2586	6 m. 11 j.	2119
3 m. 19 j.	2830				

L'animal a été sacrifié après 8 mois 18 jours d'intoxication, par destruction du bulbe.

Autopsie immédiate; poids 1982 gr..

Le foie pèse 90 gr., il a une coloration verdâtre. Les lobules sont délimités par un réseau grisâtre, transparent; le tissu hépatique a une coloration vert sale. Les vaisseaux périlobulaires paraissent dilatés.

La consistance paraît un peu plus grande que normalement. Nulle part on ne trouve de points ni de liséré blanc à la surface du foie.

Dans la cavité abdominale on trouve environ 15 cc. d'un liquide clair, jaune citron, à réaction alcaline.

Les reins sont congestionnés dans la zône moyenne; la zône corticale paraît peu développée. Ils pèsent ensemble 13 gr..

Les poumons sont assez congestionnés.

Le cœur paraît normal.

La trachée est fortement congestionnée.

L'urine renferme des carbonates en grande quantité; par l'acide acétique il se produit un développement très considérable de gaz. Elle renferme une trace d'albumine et ne donne pas la réaction de GMELIN.

Lapin 8.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS
1 j.	2444	5 m. 15 j.	2460	7 m. 18 j.	2200
1 m. 23 j.	2750	5 m. 22 j.	2395	7 m. 25 j	2024
2 m. 14 j.	2620	5 m. 29 j.	2482	8 m. 2 j.	2032
2 m. 25 j.	2584	6 m. 6 j.	2600	8 m. 9 j.	2103
3 m. 26 j.	2700	6 m 13 j.	2532	8 m. 17 j.	1932
4 m. 7 j.	2547	6 m. 20 j.	2500	8 m. 24 j.	2012
4 m. 16 j.	2700	6 m. 27 j.	2194	9 m. 2 j.	1950
4 m. 24 j.	2638	7 m. 4 j.	2325	9 m. 8 j.	1970
5 m. 1 j.	2490	7 m. 11 j.	2357	9 m. 16 j.	1790
5 m. 8 j.	2450				

Après 9 mois 18 jours d'intoxication, l'animal est achevé par destruction du bulbe. Autopsie immédiate. Poids 1750 gr.. La cavité abdominale renferme environ 8 cc. d'un liquide clair, légèrement jaunâtre, riche en albumine, à réaction alcaline, renfermant quelques globules blancs et de rares globules rouges.

Les reins pèsent ensemble 12 gr.. A la section, on constate une légère congestion à la partie moyenne et à la partie corticale où on remarque un piqueté rouge très apparent.

La rate a une coloration brun terreux et présente un réseau blanc très apparent; le tissu est moins friable que d'ordinaire.

Les testicules sont très petits, à coloration verdâtre; ils paraissent atrophiés.

Le foie pèse 60 gr. et a une coloration brun verdâtre. Autour des lobules se dessine un réseau grisâtre; le parenchyme lobulaire est d'un brun verdâtre sale. Les vaisseaux périlobulaires sont injectés et entourés d'un liséré de points blancs (à la loupe). La vésicule biliaire a des dimensions moyennes et une coloration vert foncé. Un liséré blanc assez étendu (2 cent.) existe sur le bord du foie; à la section ce dernier est plus dur que normalement et moins friable. Des fragments du foie sont bouillis dans de l'eau distillée pendant un quart d'heure environ. Le liquide filtré est opalescent; par l'alcool absolu donne un précipité

blanc et par la teinture d'iode, une coloration brun acajou ; il réduit la liqueur de FEHLING abondamment.

Cœur : coloration du myocarde peut-être moins charnue; il n'existe pas de dépôt de graisse.

L'estomac et les intestins sont normalement remplis.

Les poumons, examinés comme tels et après insufflation, paraissent peu altérés; tout au plus présentent-ils une légère congestion.

La trachée est fortement congestionnée surtout à la partie inférieure; nulle part on ne constate de traces de tuberculose.

Dans l'urine, recueillie pendant la vie, existe un dépôt abondant; la coloration est brun rougeâtre, et la réaction, alcaline. Par l'acide acétique se produit un dégagement abondant d'anhydride carbonique. L'urine présente la réaction de GMELIN, et par l'acide nitrique se forme un précipité abondant d'albumine.

L'examen microscopique révèle la présence de nombreux cylindres disparaissant par l'acide acétique. On trouve de plus quelques cellules rénales et quelques cylindres cellulaires, de nombreux globules blancs et rouges. On constate la présence de cristaux (leucine ou tyrosine) disparaissant par l'acide chlorhydrique.

Lapin 9.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS
1 j.	2500	5 m.	3484	7 m. 16 j.	2796
1 m. 10 j.	2770	5 m. 7 j.	3298	7 m. 23 j.	2861
1 m. 21 j	3062	5 m. 14 j.	3190	8 m.	2822
2 m. 21 j.	3423	5 m. 21 j.	3140	8 m. 8 j.	2748
3 m. 2 j.	3362	5 m. 28 j.	3140	8 m. 14 j.	2753
3 m. 11 j.	3368	6 m. 4 j	3140	8 m. 21 j.	2619
3 m. 19 j.	3340	6 m. 11 j.	3100	8 m. 28 j.	2540
3 m. 26 j.	3368	6 m. 18 j.	2882	9 m. 5 j.	2528
4 m. 2 j.	3402	6 m. 25 j.	2928	9 m. 12 j.	2600
4 m. 9 j.	3300	7 m. 2 j.	2897	9 m. 18 j.	2846
4 m. 16 j.	3190	7 m. 9 j.	2832	9 m. 25 j.	2935
4 m. 23 j.	3417				

L'animal a été sacrifié par piqûre après 9 mois 27 jours d'intoxication. Autopsie immédiate. Poids : 1750 gr..

Le panicule adipeux est assez développé et paraît plus jaunâtre que normalement. Dans la cavité abdominale existe environ 10 cc. d'un liquide séreux, très albumineux, ne renfermant pas d'éléments figurés.

Dans le péricarde existe un épanchement liquide de 1 cc. environ.

Le foie est congestionné et pèse 93 gr.. Le tissu hépatique a une coloration brun verdâtre; on constate une injection assez prononcée des vaisseaux périlobulaires. Sur les bords de deux lobes existent des masses blanchâtres (psorospermies?). A la surface existent, de plus, deux petits points blancs du volume d'un grain de mil (tubercules?). La vésicule biliaire est assez développée; ses parois sont blanchâtres et le contenu est vert clair.

L'aspect général du foie est plus ou moins granuleux.

La rate pèse 1 3/4 gr. et paraît normale.

L'estomac et les intestins sont remplis.

Les poumons présentent une congestion très légère.

Les reins pèsent ensemble 19 gr.. A la surface existe un piqueté très apparent visible à travers la capsule. Congestion très prononcée dans la zône moyenne, moins à la zône papillaire. Zône corticale traversée par des stries et des points rouges très marqués.

L'urine, receuillie directement de la vessie, a une coloration orangée et une réaction acide. Par l'acide nitrique il ne se produit pas de trouble, mais il se forme d'abondants cristaux de nitrate d'urée.

Lapin 10.

Ce lapin a présenté quelques particularités. Après 4 mois d'expérience il a commencé à dévier la tête du côté gauche en prenant ainsi l'attitude d'un torticolis très prononcé. L'attitude, d'abord passagère, est devenue définitive après quelques semaines. Pendant le dernier mois de l'expérience l'animal n'a pas été soumis à l'inhalation des vapeurs d'alcool.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS
1 j.	2480	5 m.	3062	7 m. 23 j.	2550
1 m. 10 j.	2774	5 m. 7 j.	3078	8 m.	2493
1 m. 21 j.	3147	5 m. 14 j.	2965	8 m. 8 j.	2478
2 m. 21 j.	3460	5 m. 21 j.	2952	8 m. 14 j.	2396
3 m. 2 j.	3362	5 m. 28 j.	3040	8 m. 21 j.	2268
3 m. 11 j.	3432	6 m. 4 j.	2945	8 m. 28 j.	2190
3 m. 19 j.	3340	6 m. 11 j.	2933	9 m. 5 j.	2032
3 m. 26 j.	3190	6 m. 18 j.	2688	9 m. 12 j.	1712
4 m. 2 j.	3290	6 m. 25 j.	2703	9 m. 18 j.	2000
4 m. 9 j.	3194	7 m. 2 j.	2653	9 m. 25 j.	2050
4 m. 16 j.	3220	7 m. 9 j.	2584	10 m.	2050
4 m. 23 j.	3480	7 m. 16 j.	2573	10 m. 5 j.	2000

Après 10 mois 19 jours d'intoxication, le lapin est soumis aux inhalations de chloroforme : le torticolis disparaît; il reparaît quand on cesse les inhalations et que l'animal est revenu à lui-même. La rotation de la tête se fait comme à l'état normal.

Le muscle sterno-cléido mastoidien, du côté gauche, paraît plus pâle surtout au chef claviculaire. Les muscles prévertébraux sont moins développés et plus pâles du côté gauche.

Dans toute la longueur du bulbe, sur sa face inférieure spécialement, les deux tiers de gauche sont occupés par une tumeur bosselée un peu verdâtre à la surface, plus blanche dans la profondeur. La vascularisation de cette tumeur est relativement minime. La dure-mère paraît adhérente à certains niveaux. Les rapports avec le bulbe même doivent être élucidés sur des coupes. Du côté gauche cette tumeur va jusqu'à la racine du trijumeau tandis qu'à droite elle en est distante de 3 mm..

Il n'existe pas d'exsudat dans la cavité péritonéale.

Foie : poids 60 gr. (sans vésicule biliaire). Vésicule biliaire très foncée, assez petite. La coloration du foie est terreuse sale. Les vaisseaux ne se laissent pas apercevoir. A la lumière oblique on constate que l'aspect est un peu chagriné; il existe un réseau épais blanchâtre limitant des mailles d'un brun foncé un peu verdâtre. Le tissu est un

peu moins friable que normalement. A la partie postérieure et inférieure du lobe gauche, la surface du foie est grisâtre sur un espace de 2 cm^2 environ; à cet endroit la capsule est épaissie. Un examen attentif ne fait découvrir nulle part de points blancs à la surface; le foie est réduit en fragments qui sont bouillis avec l'eau distillée; le liquide ainsi obtenu est refroidi et filtré. Il donne un précipité blanc par l'alcool absolu, une coloration brun acajou par la teinture d'iode et réduit fortement la liqueur de FEHLING.

Les reins pèsent ensemble 14 grammes et ne présentent macroscopiquement pas d'altération bien marquée.

L'estomac est rempli.

La rate est petite, rouge foncé; elle pèse 1/2 gr..

Les poumons sont congestionnés. Examinés comme tels et après insufflation, ils ne présentent rien de spécial.

La vessie ne renferme pas d'urine.

Lapin 11.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS
1 j.	2100	5 m. 7 j.	2860	8 m. 8 j.	2540
1 m. 10 j.	2372	5 m. 14 j.	2892	8 m. 14 j.	2554
1 m. 21 j.	2732	5 m. 21 j.	2642	8 m. 21 j.	2372
2 m. 21 j.	3208	5 m. 28 j.	2673	8 m. 28 j.	2154
3 m. 2 j.	3341	6 m. 4 j.	2706	9 m. 5 j.	2043
3 m. 11 j.	3068	6 m. 11 j	2708	9 m. 12 j.	2008
3 m. 19 j.	2878	6 m. 18 j.	2580	9 m. 18 j.	2145
3 m. 26 j.	2782	6 m. 25 j.	2634	9 m. 25 j.	2380
4 m. 2 j.	2954	7 m. 2 j.	2500	10 m.	2620
4 m. 9 j.	2880	7 m. 9 j.	2540	10 m. 5 j.	2650
4 m. 16 j.	2762	7 m. 16 j.	2600	10 m. 10 j.	2770
4 m. 23 j.	2997	7 m. 23 j.	2522	10 m. 18 j.	2840
5 m.	2980	8 m.	2515	10 m. 25 j.	2788

L'animal a été achevé par piqûre après 10 mois 26 jours d'intoxication. Autopsie immédiate. Poids : 2678 gr.. La cavité abdominale contient environ 40 cc. d'un liquide clair renfermant quelques flocons.

Le foie pèse avec la vésicule biliaire 118 gr.. Les vaisseaux périlobulaires sont fortement congestionnés. Les vaisseaux intralobulaires apparaissent comme des points ou des stries minces. A la surface on constate la présence de plusieurs points blancs arrondis (tubercules?). La surface est lisse, brillante comme normalement. Le tissu hépatique est un peu moins friable que d'habitude.

Réactions du glycogène nettes; réaction du sucre également manifeste.

Vésicule biliaire moyenne avec reflet rougeâtre; bile vert pâle.

Les reins pèsent ensemble 18 gr.. Congestion forte des zônes intermédiaire et moyenne. Dans la région corticale existent de larges stries rouges.

La rate est petite; elle pèse 75 centigr..

Les poumons sont assez congestionnés. On ne trouve pas de traces de tubercules.

La vessie ne renferme pas d'urine.

Lapin 12.

Tableau du poids.

DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS	DURÉE D'INTOXIC.	POIDS
1 j.	2470	6 m. 15 j.	2880	9 m. 17 j.	2320
1 m. 23 j.	2770	6 m 22 j.	2990	9 m. 23 j.	2460
2 m. 14 j.	2900	6 m. 29 j.	2570	10 m.	2332
3 m. 1 j.	3016	7 m. 6 j.	2770	10 m. 7 j.	2498
4 m. 2 j.	3040	7 m. 13 j.	2860	10 m. 14 j.	2470
4 m. 13 j.	3165	7 m. 20 j	2653	10 m. 21 j.	2550
4 m. 22 j.	3099	7 m. 27 j.	2452	10 m. 27 j.	2650
4 m. 29 j.	3050	8 m. 4 j.	2520	11 m. 2 j.	2691
5 m. 7 j.	3002	8 m. 11 j.	2548	11 m. 7 j.	2768
5 m. 14 j.	3018	8 m. 18 j.	2448	11 m. 12 j.	2742
5 m, 21 j.	3082	8 m. 25 j.	2263	11 m. 17 j.	2932
5 m. 28 j.	2850	9 m. 3 j.	2520	11 m. 25 j.	2877
6 m. 5 j.	3008	9 m. 9 j.	2490	11 m. 28 j.	2970
6 m. 12 j.	2922				

L'animal a été soumis aux vapeurs d'alcool pendant 1 an. Il a été sacrifié par piqûre. Autopsie immédiate. Poids : 2858 gr.. La cavité abdominale renferme une quantité modérée d'un liquide clair, séreux, renfermant quelques flocons hyalins; il a une réaction alcaline; l'examen microscopique démontre qu'il renferme quelques leucocytes.

Le foie est fortement congestionné. Poids : 85 gr . Après la section des gros vaisseaux, on constate l'existence d'une congestion dans les vaisseaux intralobulaires. A la surface du foie qui est légèrement chagrinée, existent deux points blancs ayant le volume d'un grain de mil et occupant une légère dépression de la surface.

La vésicule biliaire, d'un vert foncé, est de dimensions moyennes.

Des fragments du foie sont bouillis avec l'eau distillée ; le filtrat refroidi donne une coloration brun acajou par l'iode, et un précipité blanc par l'alcool absolu; de plus il réduit la liqueur de FEHLING.

La rate, très volumineuse, pèse 2 gr.. Il existe une petite rate supplémentaire.

Les reins pèsent ensemble 15 gr.. Il existe une forte congestion de la zône intermédiaire.

L'estomac et les intestins sont assez remplis et normaux.

Les poumons présentent une congestion assez prononcée.

Le cœur est d'un aspect blanc grisâtre sur une grande partie de sa surface.

L'épaisseur de la paroi du ventricule gauche est plus grande que normalement; de plus, le myocarde est plus dur à la section.

L'urine, recueillie dans la vessie, a une coloration orange et renferme des grumeaux qui disparaissent par l'acide acétique. Elle ne contient pas d'albumine, mais présente la réaction de Gmelin.

Examen microscopique du foie de ces divers animaux. Cet examen nous a démontré que le foie de nos divers animaux présente des lésions analogues dans tous les cas.

Elles ne se distinguent les unes des autres que par l'intensité. C'est pour ce motif que nous avons préféré les réunir dans une seule et même description. Nous exposerons successivement les modifications de la cellule hépatique, le développement du tissu conjonctif, les particularités observées aux canaux biliaires et aux vaisseaux sanguins.

Au point de vue des altérations de l'élément glandulaire, nous pouvons ranger les lapins en deux catégories; dans la 1re la dégénérescence n'atteint que des cellules isolées du parenchyme, dans la 2de la plupart des cellules sont atteintes.

Examinons d'abord les lapins de la première catégorie.

Chez le n° 6 nous trouvons que les éléments glandulaires ont un protoplasme assez foncé, constitué en majeure partie par des granulations serrées les unes contre les autres.

Chez les autres lapins les granulations protoplasmiques sont beaucoup plus espacées, et la cellule a pris un aspect clair.

De façon constante, nous constatons dans nos préparations que quelques cellules tranchent nettement sur le reste du parenchyme, à cause de leur protoplasme dense, compact.

Elles ne sont pas nombreuses cependant; fait remarquable, elles occupent une place déterminée à l'intérieur du tissu glandulaire. C'est ainsi que nous voyons qu'elles se groupent en rangées uni- ou bicellulaires dans le voisinage immédiat des espaces portes et autour des travées qui en partent. Très fréquemment aussi, surtout chez les animaux où le processus intersticiel est le plus prononcé, nous les retrouvons sous forme d'une bordure plus ou moins épaisse autour des veines du système sus-hépatique.

Dans certaines cellules, nous rencontrons des granulations plus volumineuses à contours moins vagues que ceux des granulations signalées plus haut.

Elles ont tantôt une coloration brune, tantôt sont noirâtres, parfois enfin fixent la safranine avec plus ou moins d'intensité. Nous n'oserions nous prononcer sur leur nature. On peut toutefois se demander si elles ne sont pas formées de pigment biliaire. Faisons observer encore que très souvent on les trouve dans le voisinage du noyau, et que leur abondance varie assez notablement d'après les foies que l'on considère. Elles se retrouvent au surplus aussi bien dans les cellules à protoplasme clair que dans celles à protoplasme compact.

En faisant l'examen de nos préparations à un faible grossissement, nous avons été frappé à maintes reprises de voir à l'intérieur des acini de petites masses rouges tranchant nettement sur les cellules glandulaires avoisinantes. L'étude de ces parties, à un fort grossissement, nous a montré que nous avions à faire à des noyaux accumulés dans une petite quantité de protoplasme noirâtre. Notre attention étant attirée sur ce point, nous avons pu retrouver à divers endroits des cellules à protoplasme très foncé renfermant 2, 3 et même plus de noyaux (voir FIG. 7). Nous admettons que ces dernières constituent un stade transitoire entre les cellules hépatiques et les amas nucléaires de plus haut On peut se demander d'où proviennent ces noyaux multiples. Deux opinions sont possibles : ce peuvent être des noyaux de leucocytes ayant envahi des cellules en voie de dégénérescence ou bien ce sont des cellules hépatiques dont le noyau s'est

multiplié par voie de division directe, phénomène qui a été signalé à maintes reprises dans le foie et dans d'autres organes, à l'état pathologique.

Cette dernière opinion nous parait la plus probable.

La dégénérescence graisseuse s'observe dans toutes nos préparations indistinctement. Seulement elle est très limitée : on ne la trouve que dans un nombre très minime de cellules situées le plus souvent au voisinage immédiat des espaces portes. Ces cellules paraissent appartenir aux éléments à protoplasme compact (voir FIG. 6).

Chez les lapins 5 et 7, la dégénérescence graisseuse atteint un très grand nombre de cellules. On trouve dans ces foies de larges bandes de tissu nécrosé délimitées par des cellules renfermant de la graisse sous forme de grosses gouttelettes. Peu à peu le noyau se ratatine ; la différenciation en substance chromatique et suc nucléaire achromatique devient moins distincte.

Finalement le noyau se résout en quelques granulations chromatiques éparses dans le protoplasme.

Une autre espèce de cellules en dégénérescence présente un aspect tout particulier. Dans un premier stade le noyau garde ses caractères normaux tandis que le protoplasme est constitué par un système trabéculaire limitant des mailles incolores. Plus tard le noyau disparaît et il ne reste qu'une cavité kystique incolore.

Quand on examine nos préparations à un faible grossissement, ce qui frappe immédiatement l'observateur, c'est l'existence de travées rougeâtres qui partent de l'espace porte et diminuent généralement de largeur à mesure qu'elles s'en éloignent. La direction qu'elles suivent, est variable.

Dans les stades peu avancés du processus cirrhotique, nous voyons qu'elles tendent à rejoindre l'espace porte voisin ; dans les stades plus avancés, en outre, nous constatons qu'elles peuvent aussi unir l'espace porte au système sus-hépatique. Ce qui le démontre, c'est que les différentes travées se réunissent pour former un anneau complet englobant alors la veine centrale.

L'épaisseur des trabécules est très variable aussi.

A un examen superficiel, la périphérie de l'espace porte et les travées paraissent constitués par du tissu conjonctif embryonnaire. Un examen soigneux à un fort grossissement (objectif 7 de Leitz, oculaire 4) ne tarde pas à nous convaincre que c'est là une erreur.

La majorité des noyaux teints assez fortement par la matière colorante, appartiennent à des cellules à protoplasme clair dont les con-

tours ne sont pas toujours bien visibles. La forme de ces cellules n'est pas toujours la même.

Le plus souvent elle est cuboïde; fréquemment les cellules ont une tendance à devenir plus ou moins cylindriques. Ces deux espèces de cellules se groupent sous forme de véritables cordons cellulaires. Plus rarement, nous nous trouvons en présence de cellules arrondies groupées à deux ou à trois autour d'une petite lumière et disposées à la périphérie de l'espace porte ou de la trabécule.

Le noyau de toutes ces cellules les fait du reste facilement différencier des cellules fusiformes destinées à former du tissu conjonctif. Tandis que dans ces derniers cas le noyau s'étire à ses deux extrémités, dans les cellules dont nous venons de parler il est arrondi ou ovalaire et jamais ne devient fusiforme. Un dernier caractère de différenciation est l'absence, au voisinage du noyau, de fines fibrilles que l'on retrouve autour des cellules du tissu connectif embryonnaire.

Examinons en ce moment quelle est la signification des cellules sur lesquelles nous venons d'appeler l'attention. Eu égard à la disposition en traînées que ces cellules affectent et d'autre part à leur ressemblance avec les cellules de l'épithélium des canalicules biliaires préexistants, une seule interprétation nous semble possible : c'est que nous avons à faire à des canalicules biliaires néoformés.

Le tissu conjonctif en dehors des éléments embryonnaires est adulte en beaucoup de points. Cependant nulle part nous n'avons trouvé du tissu de rétraction.

Le tissu intra-acineux semble aussi avoir subi de légères modifications; dans le voisinage des espaces portes et des trabécules nous avons constaté des noyaux de cellules conjonctives en plus grand nombre que normalement.

Dans des cas très rares nous en avons vus en voie de division indirecte.

Les travées renferment, outre les néo-canalicules biliaires, les vaisseaux sanguins et les conduits excréteurs préexistants, des masses arrondies ou ovalaires constituées par un détritus granulo-graisseux (voir FIG. 6). Si nous comparons ces formations aux cellules voisines de l'espace porte en voie de dégénérescence graisseuse, nous ne tardons pas à être convaincu que nous sommes en présenee de restes de cellules hépatiques séparées de l'acinus par du tissu néoformé.

Ces amas détritiques renferment souvent des noyaux appartenant à des leucocytes et aussi des débris du noyau même de la cellule hépatique. Ils proviennent ordinairement d'une ou de deux cellules glandulaires dégénérées.

Les canaux biliaires, dans un certain nombre de cas, sont légèrement enflammés; dans leur gaîne se trouvent des globules blancs en nombre variable. Dans la lumière on trouve assez souvent un amas rouge formé par des débris de leucocytes.

Les vaisseaux sanguins, tant ceux du système portal que ceux du système sus hépatique ainsi que les vaisseaux lymphatiques ne présentent rien de bien remarquable. Bornons-nous à constater que jamais nous n'y avons pu observer la moindre trace de prolifération; dans leur gaîne conjonctive, bien souvent, au contraire, le tissu conjonctif a de la tendance à devenir scléreux.

CONCLUSIONS.

1. Les lapins vivant dans une atmosphère de vapeurs d'alcool résistent d'une façon très diverse à l'action de cette substance. Les uns succombent après peu de mois; les autres peuvent survivre un an et même plus.

2. Chez les premiers le foie est devenu brun verdâtre, l'ascite est abondante; l'examen microscopique montre que les cellules hépatiques sont fortement altérées.

3. Chez les seconds, le foie a augmenté de volume, la coloration est plus pâle, le tissu est devenu plus dur à la section.

4. Chez ces derniers la cellule hépatique est peu altérée; cependant il existe d'une façon constante des lésions dégénératives dans certaines cellules.

5. Dans tous les cas où l'intoxication a été assez longue, il se produit un développement anormal de tissu conjonctif sous forme de traînées unissant d'abord les espaces portes, puis unissant aussi les veines du système porte à celles du système sus-hépatique.

CHAPITRE III.

Les difficultés qu'on éprouve à se procurer des matériaux convenables pour une étude de la cirrhose chez l'homme sont cause que les recherches cliniques entreprises dans ce but ont peu contribué à éclaircir la genèse et le mode de développement de la maladie dont nous nous occupons. A l'autopsie, en effet, on a rarement l'occasion de rencontrer les stades de début de la cirrhose; le diagnostic en est du reste pour ainsi dire impossible à ce moment. On ne signale guère comme éléments de diagnostic que des symptômes qui sont l'attribut de bien d'autres affections. Ce n'est que quand l'examen clinique du foie permet de lui reconnaître des modifications profondes au point de vue de la consistance, du volume etc., quand l'ascite existe, que la rate a subi une augmentation manifeste, que l'on peut poser le diagnostic d'une façon certaine. Mais l'examen microscopique pratiqué à ce moment révèle des lésions tellement avancées qu'il est impossible d'acquérir des notions exactes sur le mode de développement du processus cirrhotique. C'est ainsi que la dégénérence graisseuse, que tous les auteurs signalent, a pu être interprêtée comme étant un phénomène secondaire. On peut se demander cependant si ce n'est pas là un fait initial, si le développement du tissu fibreux n'est pas, au contraire, un phénomène consécutif. Des recherches expérimentales seules permettent de trouver des éléments pour élucider le problème. En les comparant aux données cliniques, on peut parvenir à se former une idée des relations qui existent entre les diverses altérations pathologiques observées dans la cirrhose du foie.

Malgré les recherches expérimentales relativement nombreuses que nous offre la littérature, les opinions les plus contradictoires existent. Elles se rapportent au rôle de la cellule hépatique, à la façon dont se développent les traînées fibreuses, à la genèse des canalicules biliaires néoformés que l'on avait d'abord reconnus dans la cirrhose hypertrophique, mais qu'on a retrouvés depuis dans toutes les variétés de cirrhoses. Nous nous proposons, dans ce chapitre, de passer succinctement en revue ces différents points en nous appuyant sur les résultats qui nous ont été fournis par l'étude de l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool.

C'est, croyons-nous, J. WICKHAM LEGG (1) qui a attribué le premier à la cellule hépatique un rôle dans la genèse du tissu conjonctif. Cette opinion fut combattue et bientôt abondonnée. On n'attribua qu'un rôle passif à la cellule dans le développement de la cirrhose.

Ce n'est qu'à une date plus récente, que cette manière de voir a été reprise. CHARCOT et GOMBAULT (2) notamment ont admis que la cellule hépatique intervient probablement d'une façon prépondérante dans la genèse du tissu fibreux dans la cirrhose biliaire expérimentale ainsi que dans l'affection correspondante chez l'homme. Pour la cirrhose de LAËNNEC, au contraire, le tissu conjonctif qui a une tendance constante à la rétraction, comprime la substance des lobules. La cellule n'intervient pas activement; la lésion a son point de départ dans une altération du système porte.

Ces vues sont admises également par KELSCH et KIENER (3) qui s'expriment d'une façon plus précise. Pour eux, dans les affections paludéennes qu'ils ont étudiées, et qu'ils rapprochent de la cirrhose, le protoplasme de la cellule hépatique s'atrophie, mais le noyau persiste et prolifère. La cellule dégénérée donne ainsi naissance à une cellule conjonctive.

HAMILTON (4) qui s'est à son tour occupé de la question, est d'accord avec les auteurs précédents quant au rôle du parenchyme hépatique, mais il conçoit le processus d'une tout autre façon. Il résume le résultat de ses observations comme suit :

a) Les cellules hépatiques sont une des sources de développement du tissu fibreux.

b) La modification initiale consiste dans un accroissement du noyau et le développement d'un nucléole et d'un réseau intra-nucléaire. Puis le noyau, augmenté en volume, se divise; cette division est suivie presque aussitôt de la division de la cellule.

c) Les noyaux des deux cellules filles s'accroissent à leur tour de façon à atteindre le volume du noyau de la cellule primitive.

d) Le protoplasme ne s'accroît pas; à chaque division, au contraire, il diminue et finit par n'être plus représenté du tout, de sorte qu'il ne reste qu'un noyau libre.

---

(1) J. WICKHAM LEGG : St. Bartholomew's Hospital Reports (cité d'après HAMILTON).

(2) CHARCOT et GOMBAULT : *Des cirrhoses épithéliales en général*; Progrès médical, 1878.

(3) KELSCH et KIENER : *Affections paludéennes du foie*; Arch. de physiol., 1878.

(4) J. HAMILTON : *Development of fibrous tissue from hepatic parenchyma*; The Journal of Anatomy and Physiology, 1880.

e) Les noyaux libres deviennent ovalaires et dans leur voisinage naît un protoplasme nouveau; la ecllule affecte une apparence fusiforme.

f) Ce protoplasme finit par se décomposer en fibrilles; on obtient ainsi un faisceau de fibrilles sur lequel le noyau reste appliqué.

L'auteur ajoute que ces phénomènes ne s'observent pas toujours dans les foies cirrhotiques : « it is only where an exacerbation of the disease has occurred that this active proliferation and organisation can be observed. » Quand l'organe hépatique, à l'époque de la mort de l'individu, est dans un stade quiescent, les cellules montrent une atrophie par compression; elles se ratatinent et finissent par se résoudre en masses granuleuses de nature albuminoïde.

A priori déjà, ce mode de développement ingénieux, mais compli qué, que Hamilton a imaginé, paraîtra très problématique. La division du noyau par voie directe est un phénomène très fréquent dans les glandes en général et dans les cellules hépatiques en particulier. On l'observe très fréquemment à l'état normal. Dans les nombreux organes pathologiques que nous avons eu l'occasion d'étudier nous avons pu observer facilement les différents stades. Le noyau augmente en volume, souvent d'une façon considérable; à un moment donné, apparaissent en deux points opposés des incisures qui se développent rapidement. Le noyau finit ainsi par donner lieu à deux noyaux fils. Jamais nous n'avons vu une division subséquente du protoplasme cellulaire; nous croyons que l'un des noyaux néoformés finit par se fusionner avec le protoplasme. Ce qui nous porte à émettre cette opinion, c'est que très souvent on rencontre dans les cellules hépatiques deux noyaux dont l'un est plus pâle que l'autre; dans d'autres éléments on ne retrouve plus que des masses décolorées ayant la forme d'un noyau et renfermant parfois encore un ou plusieurs amas colorables semblables à des nucléoles.

Les doutes que nous venons d'émettre concernant l'exactitude de l'interprétation de Hamilton avaient au surplus déjà été émis par un observateur qui publia ses recherches la même année que lui. Dreschfeld (1), en effet, dit avoir constaté les différentes formes de cellules sur lesquelles son confrère anglais avait appelé l'attention, mais il n'a pu se convaincre de la transformation directe des cellules hépatiques en tissu fibreux. Wannebroucq et Kelsch (2) croient que le processus inflammatoire chronique dans les organes parenchymateux est constamment

(1) Dreschfeld : *On some points in the histology of cirrhosis of the liver*; The Journal of Anatomy and Physiology, 1880.

(2) Wannebroucq et Kelsch : *Note sur un cas de cirrhose hypertrophique avec ictère*; Archives de Physiologie, 1880.

mixte : il est constitué par l'association de la cirrhose conjonctive et de la cirrhose épithéliale, mais la différenciation des formes de cirrhoses dépend de la prédominance de l'un ou l'autre de ces facteurs. L'épithé lium joue dans tous les cas un rôle très actif dans la production du tissu fibreux.

Nous ne nous arrêterons pas à ces recherches qui n'ont trait qu'à un cas particulier et qui ne nous paraissent avoir qu'une valeur minime dans l'étude de la cirrhose.

Beaucoup plus importants sont les résultats obtenus par les auteurs qui ont déterminé des lésions cirrhotiques expérimentales au moyen de l'intoxication chronique par le phosphore. Nous avions nous-même com mencé des recherches avec ce toxique, mais comme elles sont trop peu nombreuses, nous préférons ne pas les détailler. Notre but était seulement de voir si les lésions de début qui s'observent dans le foie sont comparables à celles que nous avait fournies le chloroforme. A cet effet nous avons injecté à trois lapins des doses de 1/4 de milligr. de phosphore dissout dans l'huile d'olives, tous les trois jours. Les expériences n'ont duré qu'un mois. L'examen microscopique du foie des lapins intoxiqués nous a permis de constater que le parenchyme hépatique offre des altérations identiques à celles obtenues chez les lapins au début de l'intoxication chronique par le chloroforme.

Le pathologiste qui a montré toute l'importance qu'il faut attribuer aux lésions de la cellule quand on étudie le développement du tissu fibreux dans la cirrhose, est Ackermann (1). Il admet que la néoformation de ce tissu est une réaction salutaire : l'élément nocif (phosphore, alcool etc.) s'attaque à la cellule hépatique, la détruit. Les éléments ainsi disparus sont remplacés par le tissu conjonctif.

Krönig (2) n'admet pas tout à fait cette manière de voir. Pour lui il ne peut croire que — au moins dans l'intoxication par le phosphore — il s'agisse simplement d'une réaction salutaire. Si l'on a égard à la topographie du tissu fibreux dans la cirrhose produite par le phosphore on doit admettre que la néoformation de tissu connectif sert d'une part à remplacer des cellules hépatiques détruites, mais d'un autre côté « als « ein Vorgang aufzufassen ist, welcher, durch den Nekrotisirungsprozess « im Parenchym einmal in 's Leben gerufen, über das nothwendige Ziel « der Raumausfüllung hinausschiesst und nun in mehr selbständiger Weise « als hyperplastischer eine Zeit lang fortdauert ».

---

(1) Ackermann : Virchow's Archiv, Bd. 80.

(2) G. Krönig : *Die Genese der chronischen interstitiellen Phosphorhepatitis*; Virchow's Archiv, Bd. 110, 1887.

Comme conclusion à son travail, KRÖNIG ajoute que la cause du processus cirrhotique est à chercher dans le parenchyme dans certains cas; mais dans d'autres formes l'inflammation peut partir du tissu interstiel. Nous avons insisté dans les deux chapitres précédents sur les modifications que subit la cellule hépatique dans l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool, nous n'y reviendrons pas ici. Bornons-nous à rappeler que les lésions parenchymateuses existaient même quand nous n'avons administré que des doses relativement faibles de chloroforme; il en était de même dans toutes nos expériences au moyen de l'alcool. Il nous semble dès lors difficile de pouvoir admettre qu'il existe une cirrhose interstiticielle: pour l'alcool, par exemple, nous avons obtenu des préparations où la prolifération conjonctive était modérée et où la cellule hépatique se présentait d'une façon générale, avec son aspect normal. Cependant un examen soigné nous a fait toujours découvrir un certain nombre de cellules présentant soit la dégénérescence graisseuse, soit l'atrophie, soit une destruction du noyau par chromatolyse alors que le protoplasme se trouvait encore dans un état de conservation convenable. On ne peut attribuer les phénomènes qui survenaient dans ces cellules à une compression exercée par le tissu connectif de néoformation. D'abord il n'est pas encore question ici de tissu scléreux; ce sont au contraire, des noyaux embryonnaires et on pourrait difficilement leur attribuer un rôle pareil. Ensuite les cellules hépatiques les plus rapprochées ne présentent jamais la forme allongée qu'elles devraient avoir s'il était réellement question de compression. Les éléments en voie de dégénérescence, au surplus, loin d'avoir diminué de volume, ont gardé leurs dimensions normales. Ces faits nous portent à croire que l'alcool aussi bien que le phosphore et le chloroforme exercent sur la cellule hépatique une action nocive aboutissant à la disparition graduelle des éléments du parenchyme. Normalement déjà un certain nombre de cellules peuvent se détruire, mais les dégénérescences que nous avons observées sont assurément trop nombreuses pour que nous puissions y voir un phénomène normal. C'est toujours au voisinage des traînées conjonctives néoformées que nous avons vu les cellules en voie de destruction; rarement à l'intérieur des acini.

Pour nous résumer, nous ne saurions mieux exprimer notre pensée qu'en répétant ce qu'ACKERMANN (1) écrivait récemment : « Die gemein- » hin mit dem freilich unpassenden Namen « Cirrhose » bezeichnete

(1) J. ACKERMANN : *Die pathologische Bindegewebsneubildung in der Leber*; Abdruck aus der Festschrift der Facultäten zur 200-jährigen Jubelfeier der Univ. Halle, p. 1, 1894.

» diffuse Hyperplasie des bindegewebigen Stromas der Leber ist nicht, » wie früher überall und gewissermassen als selbstverständlich angenom- » men würde, die directe Folge der Einwirkung einer von aussen her » ins Blut gelangten Noxe auf dieses Bindegewebe, sondern sie wird, » wie ich bereits vor einer Reihe von Jahren nachzuweisen versucht » habe, in den wichtigsten und häufigsten Formen dieser sogenannten » Cirrhosen erst durch degenerative Processe vermittelt und bedingt, die » vermöge eben dieser Noxe in den Parenchymzellen der Leber hervor- » gerufen würden. »

Dans l'exposé des résultats fournis par l'examen microscopique de nos foies cirrhotiques nous avons appelé l'attention sur la localisation tout à fait spéciale des lésions dégénératives. C'est en effet à la périphérie de l'acinus, au pourtour des espaces portes de petit et de moyen calibre que l'on voit d'abord apparaître les altérations. Dans un stade plus avancé les masses cellulaires en voie de dégénérescence forment un cône dont la pointe s'avance plus ou moins loin à l'intérieur du parenchyme. Finalement les traînées atteignent l'espace porte voisin. Voilà la disposition que l'on retrouve si l'on s'adresse à des foies où le processus n'est pas encore trop avancé. Mais si l'on examine les organes hépatiques tels que ceux des lapins où l'intoxication par le chloroforme a duré un temps très long, on constate que les îlots de cellules hépatiques englobés entre les traînées conjonctives ne correspondent nullement à des acini glandulaires. On y cherche en vain la veine centrale. C'est que le processus n'est pas seulement périlobulaire : il se produit à un certain moment des traînées connectives unissant les vaisseaux du système porte à ceux du système sus-hépatique. Il convient ici de rappeler que dans certains cas, alors que la cirrhose est encore peu prononcée relativement, on trouve déjà des lésions cellulaires dans le voisinage des veines sus-hépatiques. Les altérations périportales sont les premières en date; mais celles du système sus-hépatique ne tardent pas à suivre.

Charcot et Gombault, en s'appuyant sur des recherches cliniques et expérimentales, avaient admis que dans la cirrhose atrophique la prolifération connective est multilobulaire.

Brieger (1) qui a examiné des foies cirrhotiques à un stade peu avancé, admet que non seulement il se forme du tissu fibreux autour des ramifications de la veine porte, mais qu'il s'en produit également autour du système sus-hépatique. D'autres auteurs ont admis des idées

(1) Brieger : *Beiträge zur Lehre von fibrösen Hepatitis*; Virchow's Archiv, Bd. 75, 1879.

analogues. SABOURIN (1), notamment, admet que les deux systèmes sont entrepris simultanément.

Comme on le voit, nos observations confirment le fait que la prolifération du tissu conjonctif ne se produit pas seulement autour des lobules, ainsi qu'on l'avait cru d'abord, mais qu'à un moment même peu avancé de la cirrhose atrophique il y a dissociation des acini hépatiques.

Nous arrivons enfin à l'examen d'une dernière question très importante dans la cirrhose et sur laquelle les avis les plus divers ont été émis : celle de la néoformation des canalicules biliaires.

Les anatomistes qui se sont occupés de l'examen de foies cirrhotiques ont été frappés de l'existence à l'intérieur du tissu conjonctif de nombreux canaux, souvent très abondants, d'autres fois plus rares. Les injections pratiquées tant sur le foie cirrhotique de l'homme que sur ceux d'animaux intoxiqués longtemps par le phosphore, ont montré que ces canaux établissent la communication entre les capillaires intra-lobulaires et les voies d'excrétion de la bile. Les cellules hépatiques, en effet, ne se détruisent qu'en partie; la plus grande partie résistent au moins pendant un certain temps à l'agent nocif et continuent à remplir leur fonction sécrétoire. Si les nouveaux canalicules n'existaient pas, la bile serait retenue à l'intérieur de l'acinus hépatique et l'ictère se produirait infailliblement. Or, tel n'est pas le cas dans la cirrhose atrophique : l'ictère y est exceptionnel.

Comment les canalicules biliaires néoformés se développent-ils? CORNIL (2) avait admis qu'ils préexistaient et que c'était grâce à la destruction du parenchyme hépatique qu'ils étaient devenus visibles. Les canaux interlobulaires en voie de prolifération s'insinuaient dans les capillaires intralobulaires.

CHARCOT (3) croyait que le revêtement de cellules épithéliales plates décrit par quelques auteurs comme tapissant la paroi des capillaires intralobulaires se modifiait : les éléments se gonflaient. Actuellement, il est tout à fait impossible d'admettre l'existence d'un pareil revêtement.

Une autre opinion à laquelle se sont ralliés bon nombre d'auteurs, fait jouer un rôle actif aux cellules hépatiques. Ce serait à leurs dépens qu'aurait lieu la formation des voies de communication entre les capillaires biliaires intralobulaires et les canaux interlobulaires.

---

(1) SABOURIN : *Du rôle que joue le système veineux sus-hépatique dans la topographie de la cirrhose du foie;* Revue de médecine, 1882.

IBIDEM : *Sur les rapports qu'affectent les canaux veineux sus-hépatiques avec le tissu fibreux dans les cirrhoses annulaire et insulaire*; Revue de médecine, 1883.

(2) CORNIL : Archives de Physiologie, 1872.

(3) CHARCOT : Leçons sur les maladies du foie, Paris, 1882.

KIENER et KELSCH (1) admettent que la néoformation d'un réseau de canalicules biliaires intra-acineux dans l'hépatite paraît dépendre de plusieurs conditions dont la plus importante et la plus générale est une altération parenchymateuse caractérisée par la prolifération nucléaire des cellules et la tendance atrophique de leur protoplasma. Ils prétendent que les tubes hépatiques se transforment en conduits excréteurs de la bile sous l'influence d'un processus sclérosique et atrophique.

DRESCHFELD (2) trouve également qu'il existe un rapport étroit entre la cellule hépatique et l'épithélium des canalicules biliaires néoformés. Il existe tout d'abord un processus de prolifération dans les cellules hépatiques de la périphérie du lobule. Le noyau s'accroît considérablement, se colore de plus en plus vivement après l'action des matières colorantes. Puis on assiste à la multiplication active du noyau.

Le résultat final de cette prolifération est la transformation de la cellule hépatique en un nombre assez grand de cellules cubiques limitant une lumière et constituant les nouveaux canalicules.

DRESCHFELD admet en outre la néoformation des canalicules biliaires par atrophie des cellules hépatiques telle qu'elle a été décrite par BRIEGER (3) et d'autres.

Nous avons soumis toutes nos préparations à un examen très attentif à l'effet de retrouver des stades intermédiaires entre les cellules hépatiques et l'épithélium des canaux biliaires préexistants. Nos recherches ont toujours été infructueuses. ACKERMANN ne considère les canalicules biliaires que comme des capillaires biliaires préexistants, tapissés d'un épithé lium; à la périphérie du lobule se développe, en remplacement des cellules hépatiques en voie de destruction, du tissu conjonctif dans lequel les capillaires biliaires sont conservés au moins en partie, après avoir subi certaines modifications : ils se sont élargis et leur paroi est formée par l'épithélium en voie de prolifération des canaux préexistants. Notre étude du foie chez les animaux soumis à l'intoxication chronique par le chloroforme, nous a conduit à des conclusions à peu près identiques. Nous avons obtenu des préparations propres à élucider ce point en litige. Chez certains lapins nous voyons autour des espaces portes des cellules hépatiques fortement modifiées; le tissu conjonctif ne parait pas plus abondant que normalement, mais à la périphérie de l'acinus nous rencontrons un grand nombre de cellules qui se différencient très nette-

(1) KIÉNER et KELSCH : *Note sur la néoformation des canaux biliaires dans l'hépatite*; Archives de Physiologie, 1876.

(2) DRESCHFELD : *On some points in the histology of cirrhosis of the liver*; The Journal of Anatomy and Physiology, 1880.

(3) BRIEGER : Virchow's Archiv, 1879.

ment des éléments hépatiques par l'aspect de leur protoplasme qui est clair, hyalin. De plus ces cellules entourent une lumière étroite. Leur forme est pour les unes cubiques, pour les autres plus ou moins vésiculeuses. Nous rapportons ces cellules à l'épithélium de canalicules biliaires. Dans un travail récent, KRAUSE (1) a montré les rapports qui existent dans le foie du lapin entre les conduits biliaires et les cellules hépatiques. Les premiers au fur et à mesure qu'ils se rapprochent du lobule hépatique sont garnis de cellules épithéliales de plus en plus aplaties Nous croyons que ces dernières à mesure que les cellules hépatiques sont vouées à la destruction, se gonflent, prennent un aspect plus ou moins vésiculeux. A la suite de la prolifération de l'épithélium des conduits biliaires plus volumineux, prolifération qui se fait par voie de division mitosique, ainsi que nos préparations le démontrent, les canalicules biliaires prennent une extension de plus en plus grande.

Les grands conduits biliaires, en dehors du point que nous venons de signaler, présentent encore une autre particularité intéressante. A l'intérieur de leur paroi on trouve souvent un grand nombre de leucocytes; dans la lumière on trouve des amas se colorant en rouge par la safranine et que nous devons envisager comme des débris de globules blancs. Une seule explication nous paraît plausible. C'est que la bile, sous l'influence du toxique, subit des modifications qui la rendent irritante pour les voies d'excrétion.

Les parois des vaisseaux sanguins ne nous ont jamais paru présenter de très fortes modifications; peut-être le tissu était-il dans certains cas plus scléreux que normalement. Nous nous refusons donc de croire qu'il existe une relation quelconque entre le tissu connectif néoformé et celui de la paroi des ramifications de la veine porte.

Le tissu conjonctif a son origine dans le tissu de même nature qui existe normalement à l'intérieur des acini hépatiques. Aussi avons-nous pu trouver en quelques endroits des cellules conjonctives en voie de division indirecte. Elles ne sont pas nombreuses, il est vrai, mais quoi d'étonnant si l'on songe que la cirrhose est un processus très chronique.

Nous croyons que la destruction de cellules hépatiques, la prolifération des canaux biliaires et le développement du tissu conjonctif sont trois phénomènes consécutifs, mais se suivant de très près. A l'état normal il existe dans le foie un équilibre entre ces parties constituantes; une cause nocive agissant lentement peut venir rompre cet équilibre et engendrer la cirrhose.

---

(1) R. KRAUSE : *Beiträge zur Histologie der Wirbelthierleber*; Arch. für mikroskopische Anatomie, Bd. 42, 1894.

Explication des Figures.

PLANCHE IV.

Fig. 1. Lobe droit antérieur du foie du lapin 18, soumis à l'intoxication par le chloroforme pendant 6 mois 17 jours. — Grandeur naturelle.

Fig. 2. Intoxication chronique par le chloroforme. Lapin 8.

a, cellule de l'épitihélium des canalicules biliaires, — *b*, canalicule biliaire, — *c*, cellule hépatique renfermant des granulations foncées non graisseuses, — *d*, cellule gonflée appartenant à la dernière partie des canalicules biliaires, — *e*, ramification de la veine porte, — *f*, cellule hépatique à protoplasme compact.

Fig. 3. Intoxication chronique par le chloroforme. Lapin 7.

a, cellule de l'épithélium des canalicules biliaires en voie de division indirecte, — *b*, leucocyte, — *c*, canalicule biliaire, — *d*, noyau de cellule conjonctive.

Fig. 4. Intoxication chronique par le chloroforme. Lapin 14.

a, cellule hépatique en voie de dégénérescence, — *b*, canalicule biliaire, — *c*, détritus granulo-graisseux enclavé dans le tissu conjonctif néoformé, — *d*, noyau de cellule conjonctive.

Fig. 5. Intoxication chronique par le chloroforme. Lapin 15.

a, restes de cellule hépatique dégénérée, — *b*, tissu conjonctif néoformé se trouvant à l'intérieur d'un acinus hépatique, — *c*, cellule hépatique normale, — *d*, leucocyte.

PLANCHE V.

Fig. 6. Intoxication chronique par l'alcool. Lapin 9.

a, restes de cellules hépatiques dégénérées, — *b*, capillaire intralobulaire dilaté, — *c*, veine du système sus-hépatique, — *d*, cellule à protoplasme compact, — *e*, cellule hépatique en voie de dégénérescence graisseuse.

Fig. 7. Intoxication chronique par l'alcool. Lapin 12.

a, extrémité d'une travée partant d'un espace porte, — *b*, cellule géante, — *c*, cellule hépatique normale.

Explication des Photogrammes [1].

PLANCHE VI.

Photogr. 1. Intoxication chronique par le chloroforme. Lapin 7.

Ce photogramme montre les aspects différents des cellules entourant immédiatement les espaces portes.

Photogr. 2 à 6. Intoxication chronique par le chloroforme. Lapin 14.

Ces photogrammes montrent la disposition des travées conjonctives qui unissent les vaisseaux du système porte entre eux et à ceux du système sus-hépatique.

(1) Les photogrammes ont été faits à l'Institut anatomo-pathologique de l'université. Tirage du soufflet 75 cm., Oculaire I. Objectif 5 de LEITZ.



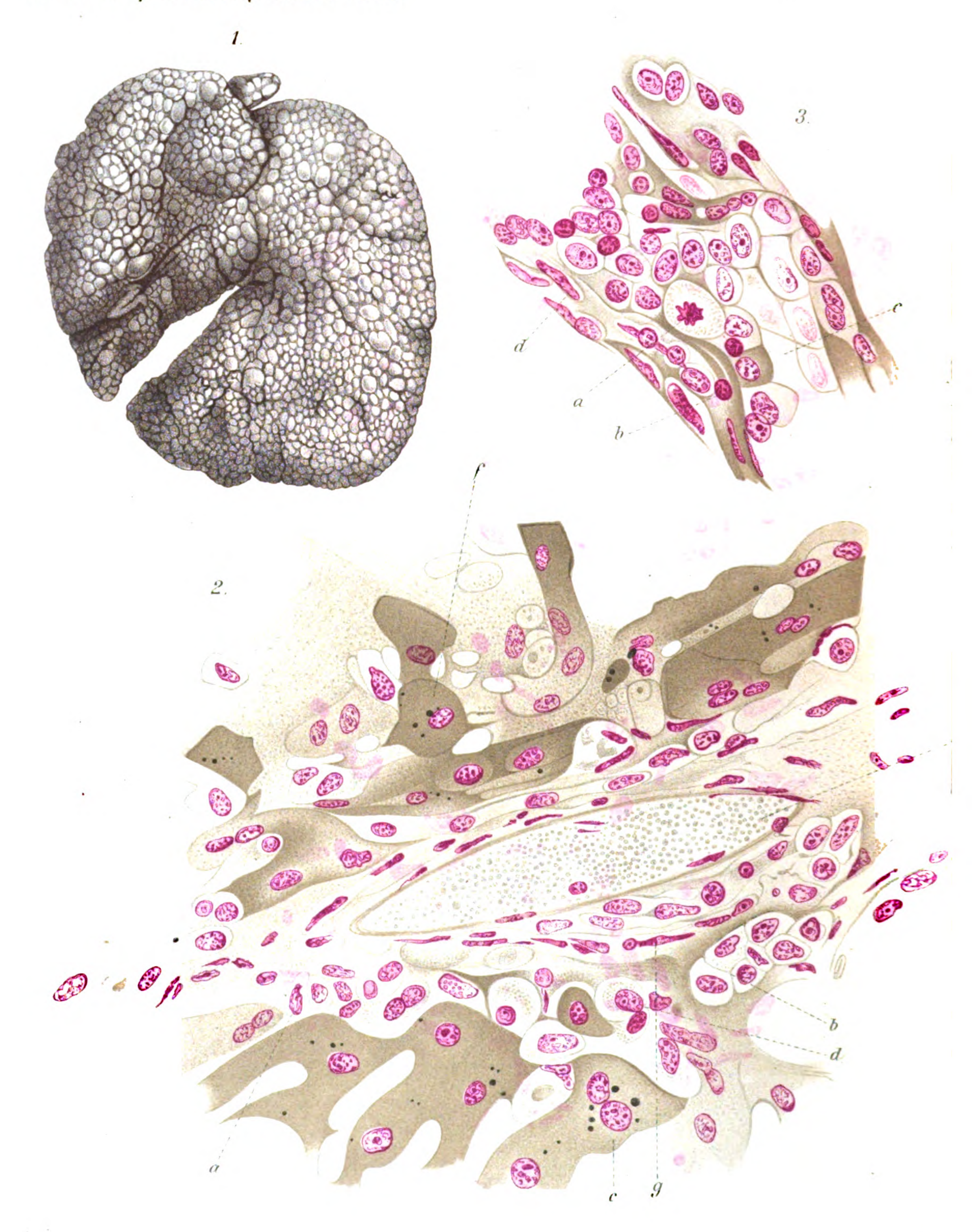
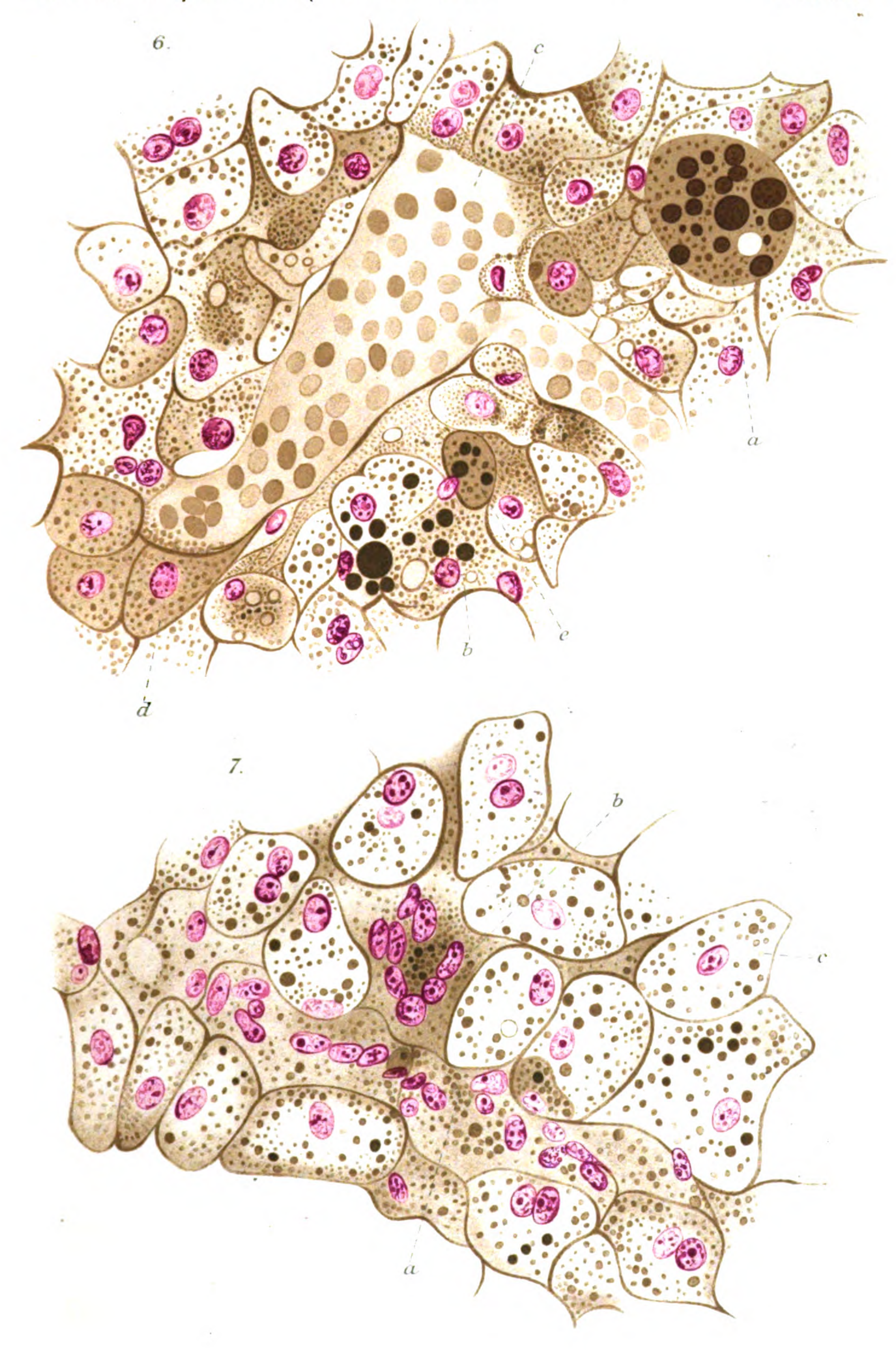

1.
3.
d
a
b
e
f
2.
b
d
a
c
g


Planche IV.
4.
a
b
c
d
5.
d
a
c
b
Lith.Anst v E. A. Funke Leipzig


6.
c
a
b
e
d
7.
b
c
a



TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A GAND.

Contribution à l'étude de l'action des hypophosphites sur la nutrition,

PAR

A. BODDAERT.

INTRODUCTION.

Les hypophosphites furent introduits en 1858 dans la thérapeutique par FRANCIS CHURCHILL (1) qui les préconisa dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Le médecin américain avait observé chez ses malades après l'administration d'une petite quantité d'hypophosphites de soude et de chaux : une augmentation de l'appétit, un accroissement des forces, une suractivité dans l'hématose se traduisant par une sensation de pléthore sanguine et une coloration plus vive des muqueuses et de la peau. Mais ces mêmes médicaments, administrés à doses trop fortes ou trop longtemps prolongées provoquaient au contraire la perte de l'appétit, la diminution des forces et une tendance assez prononcée aux hémorrhagies internes : pulmonaire et gastro-intestinale.

Les hypophosphites furent ensuite expérimentés en France et en Angleterre avec des résultats variables. Les recherches entreprises par DECHAMBRE (2) démontrèrent que ces corps ne pouvaient être considérés que comme des adjuvants dans le traitement des affections tuberculeuses

(1) FRANCIS CHURCHILL : *De la cause immédiate et du traitement spécifique de la phthisie pulmonaire et des maladies tuberculeuses*; Paris, 1858. — *Consumption and the hypophosphites*, London, 1875.

(2) DECHAMBRE : *Sur les hypophosphites*; Gazette hebdomadaire de Médecine, Paris, 1858.

et non comme des spécifiques. TROUSSEAU et VIGLA (1) reconnurent à leur tour l'insignifiance des résultats obtenus par cette médication. QUAIN (2) dans sa clinique du Brompton-Hospital ne constata jamais aucun des phénomènes physiologiques signalés par CHURCHILL et en conclut que les hypophosphites n'avaient aucune action spécialement favorable sur la marche de la phthisie pulmonaire.

PIDOUX (3) après avoir dénié aux hypophosphites toute espèce d'efficacité leur reconnait ensuite une valeur incontestable et parfaitement justifiée comme éléments réparateurs destinés à combler les pertes exagérées de phosphates qui se produisent dans la tuberculose du poumon.

Avec RABUTEAU (4) les hypophosphites passent du domaine clinique au terrain expérimental. Le sujet d'expérience, une femme bien portante, fut soumis pendant trois périodes de cinq jours à un régime identique, avec cette différence que durant la seconde période elle prit en outre 3 grammes d'hypophosphite de soude. Sous l'influence de cette dose RABUTEAU observa une accélération du pouls, une élévation de la température et un commencement de pléthore avec rougeur de la face et des lèvres; il signala également une augmentation d'un cinquième environ dans la quantité d'urée éliminée en vingt-quatre heures. RABUTEAU admettait qu'une partie du sel était éliminée en nature, tandis qu'une autre oxydée dans l'organisme se transformait en phosphate et qu'une dernière partie contribuait à la constitution des globules sanguins. Il attribuait à l'hypophosphite de soude une action puissante sur les oxydations organiques et le sang, et le considérait comme un médicament hématogène que dans sa classification il plaçait à côté du fer.

En 1878, PAQUELIN et JOLY après avoir étudié la valeur thérapeutique des phosphates et des pyrophosphates, entreprirent à leur tour des recherches sur le rôle physiologique des hypophosphités (5). Ils démontrèrent que ces derniers composés traversent l'organisme humain tout entier sans subir d'altération et se retrouvent en totalité dans les urines.

---

(1) VIGLA : *Sur l'action des hypophosphites*; Journal de Chimie et de Pharmacie, Paris, 1858.

(2) QUAIN : *De la valeur des hypophosphites de soude et de chaux dans le traitement de la phthisie pulmonaire*; Bulletin général de thérapeutique médicale et chirurgicale, tome LVIII, Paris, 1860.

(3) PIDOUX : *Thérapeutique comparée de la phthisie*; Union médicale, Paris, IIIe série, tome VII, 1869; *Études générales et pratiques sur la phthisie*, Paris, 1874.

(4) RABUTEAU : *Éléments de thérapeutique et de pharmacologie*, Paris, 1872.

(5) *Du rôle physiologique des hypophosphites*; Note de MM. PAQUELIN et JOLY présentée par M. CH. ROBIN; Comptes-rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences, tome LXXXVI, Paris, 1878.

Ils signalèrent sous l'influence de l'ingestion d'un gramme hypophosphite de soude par jour : une augmentation de la quantité d'urine éliminée en vingt-quatre heures, une élévation de sa densité et un surcroît de dépense de l'urée et de l'acide phosphorique. Ils furent ainsi amenés à conclure « Les hypophosphites ne sont pas des reconstituants. Les hypophosphites sont des diurétiques. »

Ces conclusions déduites hâtivement d'une expérience unique se trouvaient être en désaccord complet avec de très nombreuses observations cliniques et la pratique médicale quotidienne qui trouve souvent dans les hypophosphites d'utiles adjuvants dans le traitement rationnel de la tuberculose pulmonaire.

Nous avions donc cru que la valeur thérapeutique des hypophosphites n'était pas complètement établie et que leur influence sur la nutrition méritait de nouvelles recherches.

Ce fut seulement au cours de celles-ci que nous eûmes connaissance de la thèse d'un médecin hollandais, défendue en 1884 à Amsterdam (1).

Dans cette étude très complète et très documentée, l'auteur étudie successivement le rôle physiologique de l'hypophosphite de soude chez l'homme et chez les animaux. Il ingéra lui-même de petites quantités de ce composé, en administra à des tuberculeux et en ajouta à l'alimentation habituelle de lapins et de jeunes chiens. Toutefois il arriva à cette conclusion : que l'hypophosphite est éliminé rapidement, totalement et sans altération par les urines et qu'il est de plus sans influence aucune sur l'excrétion de l'urée et de l'acide phosphorique. Le premier il signala aussi l'action de ce corps sur le rythme respiratoire, il vit, sous l'influence de fortes doses d'hypophosphite injectées directement dans le système sanguin, l'expiration plus difficile et plus lente, l'inspiration devenir plus forte.

Avec le travail de VERMEULEN la question semble donc définitivement jugée. Les hypophosphites ne jouent aucun rôle dans la nutrition. Nous estimons cependant que les conclusions auxquelles nous sommes arrivés ne sont pas dépourvues de tout intérêt. Nos expériences diffèrent en plusieurs points de celles du médecin hollandais et nos résultats s'éloignent souvent notablement de ceux obtenus par lui. Nous devons rechercher la cause probable de ces divergences dans le mode d'alimentation des animaux mis en expériences, dans leur espèce et leur âge ; dans le mode d'administration des produits étudiés et surtout dans le

(1) C. E. A. VERMEULEN : *Onderzoekingen omtrent de physiologische werken van het Natrium hypophosphiet*; Amsterdam, L. KERVEL, 1884.

degré de pureté de ceux-ci. STOKVIS (1), sous la direction duquel ces remarquables recherches ont été entreprises, déclare en effet, que l'hypophosphite de soude employé par VERMEULEN, contenait des quantités assez notables de sulfate de soude.

TECHNIQUE.

Les hypophosphites de chaux et de soude dont nous avons fait usage dans toutes nos expériences, nous ont été fournis par la maison E. MERCK de Darmstadt. Nous avons pu nous convaincre de la pureté absolue des produits employés, nous n'y avons jamais rencontré de traces de phosphates; le sel de soude ne contenait pas non plus de sulfate de soude qui, en produisant les diarrhées signalées par VERMEULEN, peut fausser jusqu'à un certain point les résultats. Nous avons administré les hypophosphites tantôt en nature par voie stomacale intimement mélangés aux aliments, tantôt en solution dans le lait ou encore en injection hypodermique dans de l'eau distillée. Nous nous sommes assurés que chaque fois la quantité voulue était complètement absorbée. Celle-ci variait entre 0,10 et 0,50 gr. par jour.

Nous avons choisi comme sujets d'expérience des lapins vigoureux et des chiens de petite taille. Nous avons fait également quelques essais sur l'homme lui-même.

Les animaux en observation ont été soumis pendant un temps variable, mais toujours suffisamment long, à un régime semblable, de façon à les mettre en équilibre de nutrition. Les lapins reçurent tous les jours à la même heure, 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine. Les expériences faites depuis plusieurs années au laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'Université de Gand, ont démontré la valeur de ce régime qui tient ces animaux en parfait état de santé. Nous avons donné à nos chiens des quantités variables (100 à 200 gr.) de lait de provenance toujours identique et 50 à 100 gr. de pain blanc de composition toujours semblable; plusieurs reçurent en outre une certaine quantité d'eau ne contenant que des traces insignifiantes de phosphates et ne pouvant avoir aucune influence sur l'excrétion de ceux-ci.

Lapins et chiens ont été placés dans des cages spéciales empêchant le mélange des aliments avec les produits d'excrétion et permettant de récolter séparément les urines et les matières fécales.

---

(1) Dr B. J. STOKVIS : *Voordrachten over Geneesmiddelleer*; tweede deel, bl. 461. Haarlem. 1895.

La densité de l'urine a été mesurée au densimètre ordinaire. Le dosage de l'urée a été effectué à l'aide de l'uromètre à déversement inventé par DEPAIRE (1). Cette méthode, ainsi que nous avons pu nous en convaincre à diverses reprises, conduit sensiblement aux mêmes résultats que ceux obtenus par la méthode de KJELDAHL beaucoup plus longue et plus difficile. Remarquons cependant que lorsque l'urine à analyser est trop concentrée, il est utile de la ramener à la densité normale par addition d'eau distillée, de cette façon on évite l'énorme dégagement de chaleur produit par la réaction; l'on peut aussi plonger l'uromètre dans un baquet d'eau froide. Pour obtenir la quantité en poids d'urée correspondant au volume connu d'azote, nous nous sommes contentés de multiplier ce dernier chiffre par le facteur constant 0,002513 indiqué dans le traité classique de SPEHL.

Les chlorures ont été dosés par la méthode volumétrique de MOHR. Les phosphates par la méthode à l'acétate d'urane; nous nous sommes servis comme indicateur de la teinture de cochenilles (2) qui donne des résultats tout aussi nets que le ferrocyanure de potassium. Disons ici que les hypophosphites, ainsi que l'a démontré VERMEULEN, ne gênent en aucune façon le dosage des phosphates et sont sans action sensible sur la netteté de la réaction. Pour doser séparément les phosphates alcalins et les phosphates alcalino-terreux nous avons employé l'action combinée de la chaleur et de l'ammoniaque qui précipite l'acide phosphorique combiné à la chaux et à la magnésie sous forme de phosphate calcique et de phosphate ammoniaco-magnésien, dans le liquide filtré les phosphates alcalins étaient précipités à leur tour par la mixture magnésienne. Ces deux espèces de phosphates récoltés sur deux filtres séparés étaient ensuite dissous à chaud dans de l'eau distillée contenant une certaine quantité d'acide acétique et dosés avec la liqueur titrée d'urane. Les chiffres ainsi obtenus par deux dosages successifs ont donné un total sensiblement égal à la quantité d'anhydride phosphoique dosé en une seule opération. Les phosphates contenus dans les matières fécales ont également été dosés en solution acétique. Les fèces après avoir été desséchées, ont été incinérées dans un creuset en porcelaine en présence du nitrate et du carbonate de potasse. Le résidu était ensuite dissous dans de l'acide chlorhydrique dilué et de l'acide acétique.

---

(1) SPEHL : *Précis d'exploration clinique*; Bruxelles, 1888.

(2) NEUBAUER et VOGEL : *Anleitung zur qualitative und quantitative Analyse des Harns*; 1890.

Pour rechercher la présence des hypophosphites dans l'urine, nous avons eu recours au réactif découvert par RABUTEAU : le chlorure double de sodium et de palladium (1). Sous l'influence d'une chaleur modérée l'hypophosphite, même en solution très étendue, réduit le chlorure double à l'état pulvérulent et avec production d'un miroir noir. Nous nous sommes assurés au préalable que le liquide à examiner ne contenait aucune substance capable de réduire dans ces conditions le palladium à l'état métallique.

Malgré nos multiples recherches nous n'avons pu trouver dans les traités de chimie une méthode vraiment pratique pour doser quantitativement les hypophosphites à côté des phosphates. Nous avons alors essayé de doser les hypophosphites à l'état de phosphates. Après avoir séparé les phosphates de l'urine contenant les hypophosphites nous avons évaporé celle-ci jusqu'à siccité, puis nous avons calciné le résidu en présente du nitrate de potassium et du carbonate de soude. Cette méthode était mauvaise, car la quantité de phosphamine dégagée dans la réaction est excessivement variable. Nous avons ensuite eu recours à la méthode exposée très sommairement par PACQUELIN et JOLY (2) et décrite avec soin par VERMEULEN (3). Nous avons pris deux portions égales d'une même urine. Nous avons dosé l'anhydride phosphorique contenu dans la première portion par la méthode ordinaire et nous avons soumis la seconde portion à l'action du chlorate de potasse et de l'acide chlorhydrique concentré à chaud. La quantité d'hydrogène phosphoré qui se dégage ainsi, est beaucoup moins importante. Après avoir chassé l'excès de chlore et alcalinisé la liqueur, nous avons dosé l'anhydride phosphorique comme précédemment. La différence entre les chiffres obtenus dans les deux opérations, nous donne la quantité d'anhydride phosphorique correspondant aux phosphates produits de l'oxydation des hypophosphites contenus dans l'urine.

Jamais, dans nos épreuves de contrôle nous ne sommes parvenus à trouver au dosage la quantité totale d'anhydride phosphorique qu'il aurait fallu obtenir théoriquement, en admettant une transformation complète des hypophosphites en phosphates. Nous avons donc considéré comme établi que 1 gr. d'hypophosphite de soude ne donne par oxydation que 0,57 gr. d'anhydride phosphorique au lieu de 0,59 gr., comme le voudrait la relation entre les poids moléculaires; les expériences de VERMEULEN nous y autorisent.

---

(1) RABUTEAU : op. cit. p. 93.

(2) PAQUELIN et JOLY : op. cit.

(3) VERMEULEN : op. cit., p. 13 et suivantes.

EXPÉRIENCES SUR LES ANIMAUX.

Les animaux employés comme sujets d'étude ont été assez nombreux et sur la plupart d'entre eux nous avons répété à plusieurs réprises nos expériences. Il nous paraît absolument inutile de reproduire tous nos tableaux d'observation; aussi nous bornerons nous à citer quelques exemples correspondant à autant de types d'expérimentation différents.

A) EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

Expéreince I. — Tableau I.

Date	Poids de l'animal	Quantité d'urine en cc.	Densité	Urée par jour	P_2O_5 par jour	Hypophosphite par jour	P_2O_5 de l'hypophosphite	NaCl par jour
1	1905	128	1013	1.063	0.112	»	»	0.235
2	1925	107	1014	1.007	0.127	»	»	0.207
3	1910	65	1017	1.095	0.101	»	»	0.191
4	1960	54	1017	1.132	0.113	»	»	0.185
5	1920	100	1016	1.086	0.130	»	»	0.167
6	1895	78	1018	1.097	0.121	»	»	0.160
7	1940	123	1017	1.045	0.123	»	»	0.183
Totaux		655		7.525	0.827			1.328
Moyennes		93	1016	1.075	0,118			0.189
8	1965	140	1018	1.582	0.182	0.50	0.276	0.226
9	1940	130	1017	1.467	0.169	»	0.268	0.201
10	1975	93	1020	1.600	0.173	»	0.265	0.207
11	1990	122	1018	1.590	0.173	»	0.273	0.193
12	1920	86	1018	1.485	0.167	»	0.271	0.185
13	1970	130	1017	1.706	0.182	»	0.263	0.205
14	1935	91	1018	1.395	0.157	»	0.277	0.200
Totaux		792		10.825	1.201			1.417
Moyennes		113	1018	1.543	0.171			0.202
15	1970	132	1016	1.069	0.117	»	»	0.180
16	1955	117	1018	1.203	0.167	0.50	0.263	0.191
17	1948	124	1018	1.385	0.175	0.50	0.270	0.188
18	1931	136	1017	1.045	0.140	»	»	0.175

L'animal de taille moyenne reçut une dose considérable d'hypophosphite de soude par jour (0,50 ctg.). Ce sel lui fut administré par voie stomacale et intimement mélangé à ses aliments sous forme d'une boulette obtenue par trituration dans un mortier de quelques grains d'avoine et de l'hypophosphite.

Nous avons étudié chez cet animal la rapidité de l'élimination de l'hypophosphite de soude. Celui-ci très soluble dans l'eau et dans tous les liquides de l'organisme passe rapidement dans le sang. Au bout de 3 heures déjà on le rencontre dans les urines, son élimination est com-

plète après 24 heures. En effet, les urines correspondant aux jours 15 et 18 pendant lesquels l'on n'a pas administré d'hypophosphite, n'en contiennent plus de traces. Les hypophosphites sont éliminés complètement en nature, ainsi que le prouvent les chiffres de la huitième colonne du tableau. Les 500 mgr. absorbés donnent par oxydation environ 270 mgr. de P_2O_5 titré, chiffre légèrement inférieur encore à celui obtenu par Vermeulen, ce que l'on doit attribuer à une petite perte probable dans le mode d'administration du sel.

Sous l'influence de l'hypophosphite nous voyons la quantité d'urine monter de 93 à 113 cc. et la densité moyenne de 16 à 18. L'urée et l'anhydride phosphorique excrétés ont augmenté environ de moitié, probablement à cause de la forte dose de sel employé, les chlorures ont subi également une légère augmentation. Nous n'avons pu malheureusement nous assurer si les sulfates avaient subi une augmentation correspondante; les méthodes de dosage par pesées étant sujettes à erreur et la quantité de sulfates contenue dans l'urine des lapins étant toujours très faible. Mais nous avons pu nous convaincre que l'accroissement dans l'excrétion des phosphates n'était pas dû à une transformation des hypophosphites par oxydation au sein de l'organisme. En effet, la relation entre la quantité des sels alcalins et alcalino-terreux avant et durant l'administration des hypophosphites est restée sensiblement la même dans les urines. A notre avis, si cette augmentation dans la quantité de P_2O_5 excrété était due à l'oxydation des hypophosphites en phosphates, celle-ci devrait porter uniquement sur les phosphates alcalins. Nous admettrons donc que l'accroissement dans le chiffre d'élimination des phosphates est dû, en grande partie du moins, à la destruction plus grande des matières albuminoïdes. Nous ferons remarquer d'ailleurs que les rapports entre les quantités d'urée et de P_2O_5 éliminés normalement persistent pendant toute la durée de l'administration des hypophosphites.

Expérience II. — Tableau II.

Nous avons administré à ce lapin vigoureux la même dose (0,50 ctg.) d'hypophosphite de soude et cette fois par la voie hypodermique. Les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes. Nous avons trouvé une augmentation, moins notable toutefois, dans le résidu total de l'urine : urée, acide phosphorique, chlorures. Nous pouvons conclure de l'analogie entre ces deux tableaux que l'excrétion se fait uniquement par les reins. Elle est complète et terminée également au bout de 24 heures. Les chiffres obtenus par oxydation des hypophosphites se rapprochent sensiblement de ceux donnés par Vermeulen, la quantité pesée ayant été complètement absorbée.

Date	Poids de l'animal	Quantité d'urine en cc.	Densité	Urée par jour	P_2O_5 par jour	Hypophosphite par jour	P_2O_5 de l'hypophosphite	NaCl par jour
1	2920	95	1013	1,703	0,151	»	»	0,275
2	2940	145	1012	1,678	0,163	»	»	0,291
3	2890	126	1012	1,709	0,169	»	»	0,270
4	2860	145	1012	1.687	0,147	»	»	0,261
5	2905	152	1010	1,658	0,156	»	»	0,233
6	2850	99	1014	1,716	0,165	»	»	c.241
7	2850	100	1015	1,673	0,169	»	»	0.248
Totaux		861		11,824	1.120			1,818
Moyennes		123	1012	1,689	0,160			0,259
8	2865	195	1017	2,070	0,215	0,50	0,273	0,285
9	2875	130	1013	1,930	0,212	»	0,277	0,270
10	2890	185	1014	2,140	0,197	»	0,281	0,263
11	2870	96	1015	2,207	0,186	»	0,275	0,297
12	2825	93	1013	2,060	0,216	»	0,276	0,280
13	2845	126	1015	1,987	0,210	»	0,273	0,269
14	2840	146	1014	2,007	0,220	»	0,278	0,262
Totaux		967		14,401	1,456			1,926
Moyennes		152	1014	2,057	0,208			0,275
15	2860	96	1016	1,785	0,160	»	»	0.239
16	2870	99	1013	1,722	0,145	»	»	0,243

Expérience III. — Tableau III.

Date	Poids de l'animal	Quantité d'urine en cc.	Densité	Urée par jour	P_2O_5 par jour	NaCl par jour	Hypophosphite par jour
1	2420	110	1018	1,362	0,186	0,286	»
2	2370	84	1020	1,470	0,210	0,263	»
3	2390	104	1020	1,395	0.198	0,297	»
4	2400	112	1016	1,600	0,192	0,317	»
5	2415	120	1017	1,513	0,179	0,247	»
6	2395	70	1020	1.710	0,116	0.242	»
7	2405	146	1017	1,370	0,142	0,308	»
Totaux		746		10,420	1.223	1,960	
Moyennes		107	1019	1,488	0.174	0,280	
8	2460	100	1019	1.490	0,253	0,276	0,50
9	2415	86	1022	1,680	0,296	0,310	»
10	2395	124	1018	1,712	0,270	0,299	»
11	2500	160	1018	1,815	0,310	0,263	»
12	2460	128	1019	1,696	0,298	0,245	»
13	2425	136	1019	1,917	0,234	0,273	»
14	2410	110	1020	1,982	0,216	0,295	»
Totaux		844		12,292	1,877	1,961	
Moyennes		120	1019,5	1,756	0,268	0,280	

Nous avons administré cette fois 0,50 ctg. d'hypophosphite de chaux par jour à l'animal en expérience. Nous avons pu vérifier que le sel de chaux n'avait pas une action différente de celle de l'hypophosphite de soude. Nous avons noté également une action intense sur la nutrition organique se traduisant par une augmentation des excreta. La quantité de phosphates éliminés sous l'action de l'hypophosphite est de beaucoup supérieure à la quantité normale. Cette augmentation ne provient nullement de l'oxydation des composés administrés, car dans ce cas l'élimination du phosphate de calcium formé dans l'organisme devrait se faire par les selles et non par les urines. Les matières fécales récoltées pendant ces deux périodes de sept jours ont donné à l'analyse deux quantités à peu près semblables de P_2O_5, et d'ailleurs, ici encore, les rapports entre les deux espèces de phosphates avant et pendant l'administration de l'hypophosphite sont restés les mêmes dans les urines. L'augmentation dans la quantité de P_2O_5 excrété nous semble devoir être attribuée à l'activité dans la destruction des albuminoides.

Expérience VI. — Tableau IV.

Date	Poids de l'animal	Quantité d'urine en cc.	Densité	Urée par jour	P_2O_5 par jour	NaCl par jour	Hypophosphite par jour
1	2400	102	1016	1,407	0,263	0,269	»
2	2360	76	1018	1.392	0,279	0,283	»
3	2385	109	1016	1.505	0,285	0,301	»
4	2405	120	1015	1,510	0,279	0,307	»
5	2420	65	1019	1,465	0.266	0,315	»
6	2370	178	1015	1,479	0,241	0,289	»
7	2365	130	1015	1,445	0,255	0,275	»
Totaux		780		10,203	1,868	2,029	
Moyennes		111	1016	1,457	0.267	0,291	
1	2405	88	1017	1,816	0,249	0,295	0,25
2	2375	143	1016	1,795	0,279	0,345	»
3	2360	166	1017	1,842	0,256	0,345	»
4	2310	125	1019	1,903	0,295	0,325	»
5	2235	163	1018	1,605	0,315	0,329	»
6	2220	109	1019	1,615	0,286	0,345	»
7	2250	110	1022	1,865	0,289	0,296	»
Totaux		904		13,441	1,969	2,250	
Moyennes		129	1018	1,891	0,281	0,321	

Les chiffres obtenus par cette expérience corroborent les faits signalés à propos de l'expérience II et de l'expérience III.

L'hypophosphite de chaux étant beaucoup moins soluble que son sel de soude, nous avons injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané une dose plus faible (0,25 ctg.).

Remarquons à propos de ces deux expériences, qu'il nous a été impossible de retrouver au dosage par l'acétate d'urane la quantité totale de P_2O_5 que la théorie nous permettait de prévoir en admettant une transformation complète de l'hypophosphite de calcium en phosphate. Nous avons pu cependant observer une relation constante entre ces deux quantités de P_2O_5.

B) EXPÉRIENCES SUR LES CHIENS.

Expérience V. — Tableau V.

Date	Poids de l'animal (moyen)	Quantité d'urine en 7 jours cc.	Densité moyenne	Urée en 7 jours	P_2O_5 en 7 jours	NaCl en 7 jours	Hypophosphite en 7 jours
1-7	5,265	825	1048	32,780	6,912	10,342	
8-14	5,005	1075	1055	38,315	8,310	12,060	3,50

Nous avons administré 0,50 ctg. d'hypophosphite de calcium par la voie stomacale, en solution dans du lait.

Expérience VI. — Tableau VI.

Date	Poids de l'animal (moyen)	Quantité d'urine en 7 jours cc.	Densité moyenne	Urée en 7 jours	P_2O_5 en 7 jours	NaCl en 7 jours	Hypophosphite en 7 jours
1-7	3.360	680	1045	23,310	4,163	6,205	
8-14	3,205	810	1051	26,980	5 975	7,863	3,50

Même dose d'hypophosphite de soude injecté par voie hypodermique.

Ce que nous avons dit des expériences sur les lapins nous permettra de passer un peu plus rapidement sur les résultats que nous avons obtenus chez les chiens. Dans leur ensemble les tableaux V et VI ne font que confirmer des faits déjà connus et interprétés plus haut. Nous avons cru inutile de rechercher ici la quantité de P_2O_5 provenant des hypophosphites.

La rapidité d'élimination paraît être plus prononcée encore que chez le lapin, deux heures après l'absorption l'urine émise réduisant déjà le chlorure de palladium à l'état métallique. Un jour après, toute trace d'hypophosphite avait également disparu.

D'une façon générale nous n'avons vu que très rarement survenir les diarrhées dont parle VERMEULEN. Les chiens seuls y étaient assez sujets, mais l'on sait combien il est difficile de conserver en cage ces animaux en bon état de santé. Les animaux soumis à l'action des hypophosphites ne conservent que difficilement leur poids initial; lorsque l'influence de ceux-ci se prolonge pendant trop longtemps nous avons observé une diminution de poids assez notable.

EXPÉRIENCES SUR L'HOMME.

Nous avons répété l'expérience citée par RABUTEAU.

Tableau VII.

Date	Quantité d'urine en litres (7 jours)	Densité moyenne	Urée en 7 jours	P_2O_5 en 7 jours	NaCl en 7 jours	P_2O_5 de l'hypophosphite en 7 jours	Hypophosphite en 7 jours
1-7	13,360	1017	265	20,3	94,3		
8-14	12,720	1018	259	19,2	97,5		
15-21	15,980	1020	315	24,0	112,2	8,75 gr.	15 gr.

Après nous être assurés que la totalité des urines émises pendant une période de sept jours par un homme sain, soumis à un régime sensiblement identique, n'offrait guère de différences notables de semaine à semaine; nous avons administré à notre sujet d'expérience des quantités d'hypophosphite de soude variant entre 1 et 3 gr. par jour; la quantité totale fut de 15 gr. pour 7 jours.

Nous avons observé une augmentation notable dans la quantité de l'urine éliminée, une élévation de la densité, et un accroissement de la quantité d'urée, d'anhydride phosphorique et des chlorures.

Nous avons vu aussi que les hypophosphites sont éliminés rapidement, complètement : deux heures après l'ingestion on en trouve des traces très nettes dans l'urine, l'élimination cesse au bout de six à huit heures et l'on retrouve dans les urines la quantité totale d'hypophosphites ingérés.

CONCLUSIONS.

Nous croyons avoir démontré :

1° Que les hypophosphites, tant celui de sodium que celui de calcium, sont éliminés en nature par les urines rapidement et complètement et qu'ils ne se transforment point en phosphates au sein de l'organisme.

2° Que les hypophosphites sont des modificateurs de la nutrition, qu'ils activent la combustion organique, que sous l'influence de leur action l'on voit la quantité d'urée, d'anhydride phosphorique et de chlorures augmenter en même temps que le volume total de l'urine s'accroit et que sa densité s'élève.

Il s'en faut cependant que l'augmentation de la quantité d'urine marche de pair avec la diminution du poids corporel : celle-ci est peu ou pas marquée, tandis que celle-là est toujours élevée. Il serait donc intéressant de rechercher si l'administration des hypophosphites n'a pas pour effet de diminuer l'élimination de la vapeur d'eau et même de l'anhydride carbonique par les voies pulmonaires.

Quant au mode d'action des hypophosphites, il nous reste inconnu. Nous ferons observer avec Manquat (1) qu'il n'est pas indispensable qu'une substance ingérée soit assimilée pour agir sur l'organisme et lui être utile; et nous pouvons admettre avec vraisemblance que les hypophosphites, avant d'être éliminés, excitent le fonctionnement de certains organes, du système nerveux en particulier. Et, ce qui confirme jusqu'à un certain point cette manière de voir ce sont les phénomènes : sensation de chaleur et de bien-être, augmentation de l'appétit, élévation de la température, excitation génésique signalés par bien des cliniciens après l'administration des hypophosphites. C'est aussi ce fait que les phthisies qui se sont le mieux trouvées de ces médicaments sont précisément les formes torpides dans lesquelles la nutrition est alanguie et qui réclament une excitation thermique et vasculaire.

Notre travail soulève une question dont elle ne donne pas la solution. Nous espérons pouvoir plus tard, en étudiant l'action des hypophosphites sur certaines maladies dans lesquelles la nutrition est ralentie, obtenir la réponse du problème.

En terminant, nous nous faisons un devoir de remercier M. le prof. Lahousse, de l'hospitalité qu'il a bien voulu nous accorder dans son laboratoire et des encouragements qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

(1) Manquat : Traité élémentaire de thérapeutique; tome 1er, page 673. Paris, 1895.

Contribution à l'étude des Anesthésies mixtes.

Spartéine, Morphine et Chloroforme.

PAR

P. LANGLOIS, & G. MAURANGE,

Chef du laboratoire de physiologie à la Faculté de Médecine à Paris.

Docteur en Médecine à Paris.

I.

Étude critique.

C'est en 1863 que la première anesthésie mixte fut appliquée chez l'homme par NUSBAUM. Nous devons ici signaler une erreur de date, d'autant plus curieuse qu'elle a été faite par deux disciples directs de CL. BERNARD : DASTRE et DUBOIS. Le premier en effet dit textuellement (*Les anesthésiques*, p. 233) : « Cette idée a été réalisée en 1873 par NUSSBAUM, mais préconisée et étudiée bien antérieurement (1869) par CL. BERNARD en France. « Le second est aussi affirmatif. (*L'insensibilisation* chirurgicale, *Revue générale des sciences*, 1891, p. 355.) « En 1869, CL. BERNARD avait préconisé..... et ce n'est qu'en 1873 que le procédé de CL. BERNARD fut appliquée dans la clinique par NUSBAUM. »

Or en relisant les *Leçons sur les anesthésiques* de CL. BERNARD parues en volume en 1875, mais professées en 1869 et publiées cette même année dans la *Revue des cours scientifiques*, on trouve cette phrase : Il y a 5 ans, en 1864, un chien qui avait subi la chloroformisation revenant à lui, on lui injecta cinq centigrammes de chlorhydrate de morphine et sous cette influence on vit réapparaître l'insensibilité chloroformique. La même semaine et nous citons toujours CL. BERNARD, NUSBAUM de Munich, dans une opération fort longue et n'osant maintenir la chloroformisation, fit une piqûre de morphine et il vit chez son opérée se

produire les symptômes analogues à ceux observés chez e cn en de CL. BERNARD : la réapparition de la narcose. Quelques pages plus loin, p. 234, CL. BERNARD cite encore trois observations cliniques de NUSBAUM avec l'indication bibliographique. NUSBAUM : *Aerztl. Entelligenzblat*, 10 oct. 1863. Enfin en France nous trouvons un mémoire de RÁBOT (1) sur cette question en 1864.

Il paraît bien établi d'après les faits cités plus haut, que CL. BERNARD et NUSBAUM opérèrent tous les deux primitivement de la même manière, l'injection de morphine étant consécutive à la chloroformisation. Toute fois, alors que NUSBAUM maintint cette méthode décrite depuis sous le nom de *Narcose de Nusbaum*, CL. BERNARD s'inspirant de sa première observation, et la modifiant, fit l'injection de morphine avant la chloroformisation et cette pratique fut désignée sous le nom de *Procédé de Claude Bernard.*

L'association de la morphine au chloroforme réalise un certain nombre d'avantages. En premier lieu et c'était primitivement le but cherché, une économie notable de chloroforme. CL. BERNARD insistait principalement sur ce point. Chez le chien, quelques inhalations de chloroforme suffisaient pour obtenir la narcose. Suivant la méthode de NUSBAUM, injection après anesthésie, on peut affirmer que c'était même le seul point envisagé.

Mais en pratiquant l'injection de morphine avant le chloroforme, on obtient également d'autres résultats heureux.

La morphine déprime l'activité des centres cérébraux, la sensibilité est émoussée et la période d'excitation de la chloroformisation peut être grâce à elle, supprimée ou tout au moins atténuée. Par le même mécanisme, la syncope laryngo-réflexe, produite par l'irritation des voies respiratoires, n'est plus à craindre.

Toutefois cette méthode a soulevé des critiques vives qui peuvent se ramener à trois chefs principaux.

1° La morphine facilite les syncopes respiratoires. D'après FR. FRANCK (2), VERNEUIL (3) cet accident qui peut se produire avec le chloroforme seul, serait plus fréquent quand on emploie la méthode combinée. L'accident en réalité est peu dangereux puisqu'il suffit de la respiration artificielle, par pression sur le thorax pour ramener de la respiration spontanée.

(1) RABOT : *Rapport à la société de médecine de Versailles*; Bulletin de thérapeutique, année 1864, t. LXVI, p. 338.

(2) FR. FRANCK : *Société d'anatomie et physiologie de Bordeaux*; avril, 1881. — *Société de Biologie*, p. 255, 1883.

(3) VERNEUIL : *Association française;* La Rochelle, 1882.

2° La morphine favorise la stupeur, exagère les effets du choc traumatique et entraîne un abaissement de température grave (1). Cette objection est certainement aussi sérieuse que la précédente. Chez les individus atteints par un grand traumatisme (PONCET et SARRAZIN), on constate souvent après le chloroforme un abaissement thermique progressif et qui va jusqu'à la mort. D'après ces auteurs et un certain nombre d'autres chirurgiens, la morphine favoriserait encore cette chute de la thermogénèse.

3° En injectant sous la peau un alcaloïde déprimant, on ajoute un toxique à ce chloroforme déjà toxique par lui-même..

DASTRE et MORAT ont proposé de substituer à l'injection de morphine, une injection d'un mélange d'atropine et de morphine et ils conseillent pour l'homme la dose suivante.

Chlorhydrate de morphine	15 milligrammes.
Sulfate neutre d'atropine	sept dixièmes de milligrammes.
Eau distillée	QS pour 1,5 cc.

En associant l'atropine à la morphine, ces physiologistes réalisaient un triple but.

1° Suppression des accidents nauséeux. BROWN SEQUARD (2) avait dès 1860, signalé l'utilité de l'association de ces deux alcaloïdes pour obtenir la suppression des vomissements si fréquents après les injections ordinaires de morphine.

2° Suppression de la sécrétion salivaire, de la sputation souvent gênante, quelquefois dangereuses dans la chloroformisation.

3° Mise a l'abri des arrêts du cœur par inhibition suivant la voie des pneumogastriques.

Ce dernier point est évidemment le plus important et le plus intéressant.

Pour ces auteurs, le mécanisme de mort le plus fréquent, celui contre lequel le médecin est le plus désarmé, est l'excitation du système modérateur du cœur, excitation qui peut avoir son origine dans les différents nerfs sensitifs : syncope cardiaque primitive; ou dans le noyau bulbaire du pneumogastrique : syncope cardiaque bulbaire ou automatique.

Cette opinion motive évidemment le choix de l'atropine. Il suffit de quelques dixièmes de milligrammes d'atropine (RUMMO)(3), pour paralyser

(1) PONCET : *Société de Biologie*; p. 287, 1883. — *Société des sciences médicales de Lyon*; mai 1894.

(2) BROWN SÉQUARD : *De l'importance de l'emploi simultané de la morphine et de l'atrophine, etc.*; Soc. de Biologie. p. 289, 1883.

(3) RUMMO : Congrès de Rome, 1888; Cité par DASTRE.

les filets modérateurs du vague, supprimer ainsi les voies nerveuses susceptibles d'amener les phénomènes d'arrêts dans le système cardiaque.

On conçoit que si le mécanisme de mort sous le chloroforme réside essentiellement dans la transmission au cœur par la voie reflexe d'actions inhibitrices, toutes les objections que les chirurgiens peuvent élever contre l'emploi de l'atropo-morphine, ne sauraient tenir devant ce fait capital.

Toutefois, et malgré l'opinion des physiologistes cités et d'autres non moins éminents, nous nous permettrons avec CH. RICHET d'émettre quelques doutes sur ce mécanisme unique. Il existe tout d'abord une objection importante à notre point de vue. On sait avec quelles facilités les chiens succombent dans la chloroformisation. Or, sur ces mêmes animaux, l'excitation du pneumogastrique, quelle que soit l'intensité du courant employé, ne réussit pas à amener l'arrêt complet, définitif, du cœur; même en maintenant l'excitation, on voit les battements du cœur reprendre quelques secondes après le début de l'application des électrodes.

Enfin les accidents observés depuis l'emploi des courants électriques à haute tension, est encore un argument à invoquer. Dans les faits rapportés par D'ARSONVAL (1), des individus ayant reçu pendant un temps fort long, 2 minutes des décharges de courants alternatifs de 4,500 volts, ont pu être ramenés à la vie par la respiration artificielle quarante minutes après l'établissement du court circuit. Les insuccès scandaleux du procédé d'électrocution appliqué aux États-Unis peuvent encore être cités à l'appui « Puisque jamais, dit RICHET, on n'a pu, par l'excitation électrique des deux nerfs vagues, arrêter définitivement le cœur, je ne vois pas pourquoi on donnerait au chloroforme la propriété d'agir plus fortement que les plus énergiques courants d'induction appliqués directement à un nerf vague ou à un nerf sensitif quelconque ».

Pour RICHET, la syncope cardiaque est déterminée par une action directe du chloroforme sur le cœur, et il cite pour appuyer cette théorie, le mémoire de TROQUART (2), qui attribue la paralysie cardiaque survenant brusquement après une injection de chloral, à un réflexe endocardique. Il en serait de même de l'arrêt brusque du cœur à la suite d'une injection de quelques gouttes de chloroforme dans la veine auriculaire d'un lapin.

Dans une expérience de contrôle faite par l'un de nous avec M. ATHANASIU sur une tortue, nous avons pu constater cette résistance du cœur aux excitations extrinsèques : chloroforme, appliqué sur les narines, injecté dans la trachée sans arrêt définitif du cœur, alors qu'une injection de serum chloroformé dans la jugulaire a amené un arrêt immédiat.

(1) D'ARSONVAL : Société de Biologie, 1894.

(2) TROQUART : *Action physiologique du chloral*; Thèse, Paris, 1887.

Malgré les arguments que nous invoquons ici, il nous parait téméraire de nier l'action d'arrêt exercée par l'intermédiaire des pneumo-gastriques, surtout quand il s'agit de la transmission des phénomènes inhibitoires ayant pour centre d'origine les noyaux bulbaires. Nous croyons simplement que ce rôle dans le mécanisme des accidents mortels survenus au cours des chloroformisation a été très exagéré.

Les phénomènes d'inhibitions sont complexes, non seulement ils peuvent amener un ralentissement et même un arrêt (temporaire?) du cœur, mais ils déterminent encore une cardio-atonie, une diminution dans la contractilité du myocarde qui peut s'ajouter à l'action analogue du chloroforme. Toutefois nous ferons encore un grief à l'emploi de l'atropine.

SABBATANI (1), s'appuyant de l'observation de GAGLIO, que chez l'animal atropinisé, le cœur ne se ralentit pas par l'asphyxie, mais qu'il s'accélère encore plus qu'il ne le fait par l'action de l'atropine seule, se déclare partisan de l'injection d'atropine avant la chloroformisation, parce que « après l'arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre avec célérité et pendant un long temps, l'expérimentateur ou le chirurgien, ont le temps suffisant pour pratiquer la respiration artificielle avec grande probabilité de succès ».

Or, c'est en partant de la même observation que RICHET arrive à une conclusion toute opposée.

Déjà DASTRE et MORAT (2) avaient indiqué que l'intégrité des vagues dans les conditions ordinaires de l'asphyxie retarde le moment de la mort. RICHET (3) a montré par quel mécanisme se produisait cette diminution de résistance à l'asphyxie. Le ralentissement du cœur observé dans l'asphyxie chez l'animal intact est un phénomène de défense; qui permet au cœur de retarder son intoxication. Chez l'animal aux vagues supprimés (section ou atropine), ce ralentissement ne se produisant plus, le cœur se fatigue plus rapidement, produit en plus grande quantité des substances toxiques, qui en s'accumulant amènent un arrêt irrémédiable.

Chez l'animal atropinisé et asphyxié, inversement à ce qui se produit chez l'animal normal, le cœur meurt avant la respiration.

---

(1) SABBATANI : *Recherches sur l'action de l'atropine*; Archives italiennes de biologie, t. XV, p. 156-202, 1892.

(2) DASTRE et MORAT : *Influence du sang asphyxique sur la circulation*; Arch. de physiologie, 1884, p. 14.

(3) RICHET : *Mort du cœur dans l'asphyxie*; Arch. de physiologie, 1894, p. 653.

II.

Étude expérimentale.

Plus encore que les arguments physiologiques que nous avons évoqués dans le paragraphe précédent, les préventions et les observations cliniques d'un grand nombre de chirurgiens contre l'emploi de la méthode atropo-morphine, nous ont conduits à chercher un autre procédé d'anesthésie mixte.

La substitution de la spartéine a l'atropine nous parait réaliser quelques avantages.

1° La spartéine diminue légèrement l'excitabilité des pneumogastriques.

2° Elle combat efficacement la cardio-atonie déterminée soit par le chloroforme, soit par l'action des vagues.

3° En maintenant l'énergie cardiaque, elle favorise l'élimination de la morphine et du chloroforme et maintient la température.

La diminution de l'excitabilité des pneumogastriques par la spartéine avait été signalée par FICK (1) dès 1873. GARAUD (2) comparait son action à celle de l'atropine. MASIUS (3) dans ses recherches faites au laboratoire de Liège et sous la direction de FRÉDÉRICQ, arrive aux mêmes conclusions. Une injection de 20 centigrammes faites sur un chien de 16 kilogrammes, amène une accélération des pulsations et une diminution de l'excitabilité des pneumogastriques. Mais il faut aller jusqu'à 40 centigrammes pour voir disparaître les phénomènes de ralentissement du côté du cœur.

Il y a loin évidemment des effets si énergiques de l'atropine, mais dans le cas particulier qui nous occupe, cette action affaiblie constitue un avantage sur l'alcaloïde de la belladone.

L'action cardio-tonique de la spartéine a été étudiée expérimentalement par LABORDE (4) et LEGRIS, cliniquement par GERMAIN SÉE, CLARKE (5) PAWINSKI (6). Ce dernier résume ainsi le résultat de ses observations :

---

(1) FICK : *Ueber die Wirkung des Sparteins auf den thierischen Organismus*; Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1873, p. 397.

(2) GARAUD : *Contribution à l'étude du sulfate de spartéine, principalement de son action sur le cœur*; Thèse Lyon, 1886.

(3) MASIUS : *Note sur l'action physiologique et thérapeutique du sulfate de spartéine*; Bul. Acad. de Belgique, 1887, p. 218.

(4) LABORDE : *Action physiologique de la spartéine*; Soc. de Biologie, 1885, p. 650.

(5) CLARKE : *On the therapeutic action of the sulfate of sparteine*; American lancet, janvier 1880.

(6) PAWINSKI : *Sur l'action du sulfate de spartéine*; Gazette de Lekarska, n. 1-2-3, 1888.

« La spartéine a incontestablement la propriété de *renforcer et de régulariser* les contractions d'un *cœur affaibli et arythmique* en même temps qu'elle ralentit le pouls si celui-ci était accéléré.

Les mouvements respiratoires deviennent, sous son influence, plus lents et plus réguliers.

Elle agit rapidement sur le cœur : quinze minutes suffisent pour produire des effets thérapeutiques.

Grâce à cette rapidité d'action, la spartéine est utile dans les *affaiblissements aigus de l'activité cardiaque*, comme on en observe dans le cours des différentes maladies infectieuses ».

Nous devons cependant noter un avis plutôt défavorable de POTAIN (1), bien que le clinicien de la Charité reconnaisse qu'on peut tenter la spartéine quand les autres toniques du cœur ont échoué.

Nos premières recherches ont été poursuivies avec le sulfate de spartéine (2) chimiquement pur, mis à notre disposition par HOUDÉ, ensuite nous reçûmes de la maison MERCK, du chlorhydrate d'oxyspartéine, corps obtenu par AHRENS.

Les recherches de HÜRTHLE (3) de Breslau, démontrent nettement l'action énergique exercée par ce sel sur la pression sanguine et essentiellement sur le cœur lui même. Malgré le ralentissement cardiaque observé dans certains cas, le travail du cœur est augmenté.

L'expérience citée par HÜRTHLE mérite d'être reproduite brièvement; un chien, curarisé pour une expérience, tomba tout à coup dans un état de collapsus tel que, malgré une respiration artificielle régulière, on le regardait comme perdu : la pression moyenne de mercure s'était abaissée de 100 millimètres à environ 40, le pouls battait à 196. On injecte 1 centimètre cube d'une solution d'oxyspartéine à 1 o/o dans la jugulaire. Quelques minutes après, le pouls descendait de 196 à 137, la pression s'élevait de 30 millimètres de mercure, la pulsation se renforçait de moitié, si bien que le chien put, contre toute attente, servir à l'expérience projetée. L'emploi de l'action anticoagulante de la peptone est souvent trop limité, par suite de l'abaissement de pression 40 à 50 milligrammes de Hg que détermine l'injection de cette substance, or il suffit de quelques centigrammes (3 à 5 centigrammes) pour maintenir la pression vers 80 milligrammes de Hg.

(1) POTAIN : *Clinique médicale de la charité*; p. 516, 1895.

(2) LANGLOIS et MAURANGE : *De l'injection du sulfate de spartéine avant la chloroformisation*; Soc. de Biologie, 1 juillet 1894. — *De l'utilité des injections d'oxyspartéine avant l'anesthésie chloroformique*; Note à l'Acad. des sciences, 29 juillet 1895.

(3) HÜRTHLE : *Orientirungsversuche über die Wirkung des Oxyspartein auf das Herz*; Arch. f. exp. Pathol. und Pharm., 1995.

Nos recherches ont eu surtout pour effet de comparer la résistance à la chloroformisation des animaux ayant reçu spartéine ou oxyspartéine associée à la morphine avec celle presentée par des animaux normaux ou atropinisés. Sans revenir ici sur toutes les expériences rapportées dans notre mémoire (1), nous en citerons quelques unes.

EXPÉRIENCE I.

Sur un lapin de 2 kilogrammes, le nerf vague gauche étant mis à nu, et une canule à pression introduite dans la carotide. On prend le tracé manométrique :

1° En faisant respirer par intervalle du chloroforme à l'animal;

2° En excitant le bout central et le bout périphérique du pneumogastrique et en déterminant le seuil d'excitation.

La même série d'expériences est faite sur l'animal après injection sous-cutanée de 3 centigrammes de sulfate de spartéine.

Or, quand on approche le chloroforme, il se produit encore un ralentissement considérable du cœur, avec diminution de l'amplitude, mais beaucoup moins accentué et moins durable que dans la première série. Il n'y a pas d'arrêt véritable et rapidement les battements cardiaques reprennent leur rythme interrompu, régulier, la pression remonte.

L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique montre qu'il faut une excitation plus énergique pour obtenir les mêmes effets qu'avant la spartéine.

On prolonge la narcose profondément. La respiration devient faible, à peine perceptible, la pression baisse très légèrement, 10 au lieu de 11.

Mais le cœur se maintient régulier et il en est ainsi pendant tout le temps de l'opération : destruction de la capsule surénale droite.

EXPÉRIENCE III.

Chienne de 15 kilogrammes. Cœur très irrégulier. On donne quelques bouffées de chloroforme avant de pratiquer la mise à nu du pneumogastrique et de la carotide. Introduction de la canule manométrique. Les effets du chloroforme étant dissipés, la pression égale 14 centimètres de mercure. A ce moment on redonne du chloroforme. Agitation vive pendant laquelle la pression s'élève à 18 centimètres. Dès que l'agitation cesse, le mercure tombe à 11 centimètres. Irrégularités manifestes des contractions cardiaques. Section du pneumogastrique gauche. L'excitation

(1) LANGLOIS et MAURANGE : *Étude expérimentale de l'action de la spartéine et de l'oxyspartéine dans l'anesthésie chloroformique*; Arch. de Physiologie, octobre 1895, pp. 692-700.

du bout périphérique détermine un abaissement de pression manifeste : FIG. 1, néanmoins le cœur reprend rapidement. On poursuit la chloroformisation : la pression tombe à 5 centimètres.

Il ne paraît pas prudent de continuer plus longtemps la narcose et on laisse l'animal se réveiller.

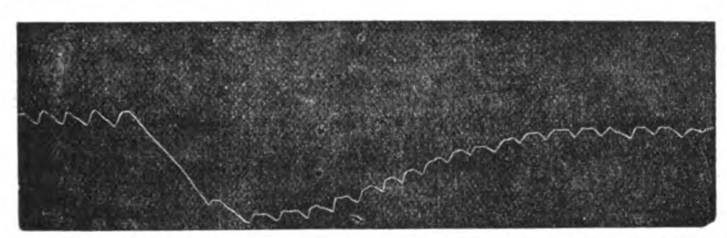


FIG. 1. — Effet de l'excitabilité du pneumogastrique avant la spartéine Bobine induite à 12 centimètres. Pression 100 centimètres de mercure.

Pendant ce temps on nettoie le manomètre. Une demi-heure après, la pression étant remontée à 14 centimètres, injection sous la peau de 8 centigrammes de sulfate de spartéine.

L'injection ne paraît pas avoir augmenté notablement la pression, peut-être les oscillations sont-elles légèrement plus grandes.

On procède à la chloroformisation dans les mêmes conditions.

La narcose s'obtient rapidement après une courte période d'excitation. Mais la courbe manométrique est plus régulière : la respiration, qui fait sentir son influence sur le tracé, est bien rythmée.

L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique est faite dans les mêmes conditions que précédemment. Même degré de narcose. Le moment limite de la disparition du réflexe cornéen étant pris comme point de comparaison. Même intensité d'excitation et même durée. La dépression est beaucoup moins forte qu'avant la spartéine (FIG. 2).



FIG. 2. — Effet de l'excitation du pneumogastrique après spartéine, bobine induite à 12 centimètres. Pression 90 centimètres de mercure

Mais ce qu'il est important de noter c'est le maintien de la pression vasculaire.

La chloroformisation est poussée aussi profondément que possible, l'éponge saturée de chloroforme, les réflexes occulaires ont complétement disparu, et la pression se maintient à 9 centimètres.

L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique, en bobine à 12 centimètres, est presque sans action appréciable sur le cœur.

On laisse l'animal se réveiller, la carotide est liée, la plaie pansée aseptiquement et saturée, et une demi-heure après l'animal est réveillé complétement.

Nous insisterons peu sur la différence observée dans les deux tracés pris au moment de l'excitation des vagues, malgré le soin, en effet, avec lequel nous avons cherché à établir une analogie complète dans l'état de narcose aux deux moments (moment précis de la disparition du réflexe cornéen), il est impossible d'affirmer que en dehors même de l'action de la spartéine, les pneumogastriques ou les centres cardiaques se trouvaient dans des conditions identiques, la différence seule de pression observée suffit pour émettre un doute).

EXPÉRIENCE V.

Chienne de 15 kilogrammes, reçoit une heure avant la chloroformisation, cinq centigrammes de chlorhydrate de morphine. Au début de la chloroformisation, la pression carotidienne est de 145. La narcose est obtenue très rapidement et la pression tombe à 55.

La chienne est réveillée, et on injecte 3 centigrammes de chlorhydrate d'oxyspartéine. Nouvelle chloroformisation donnée à dose massive, l'éponge saturée de chloroforme, remplissant presque complétement la muselière spéciale. Sans accident, l'animal s'endort rapidement et sa pression se maintient autour de 90. Au moment ou la pression descend légèrement au dessous de ce chiffre 86, on fait une nouvelle injection de 1 cc. d'oxysportéine et la pression remonte à 110. L'animal réveillé, ne manifeste aucun trouble général.

EXPÉRIENCE VII.

Chienne ayant 140 millimètres de pression au début; on fait tomber, par une narcose profonde (disparition totale de tous les réflexes), la pression à 50 milliimètres, puis on réveille l'animal et on l'endort de nouveau après injection de 6 centigrammes d'oxyspartéine. La pression se maintient à 110 millimètres; elle tombe un moment à 95 mm., mais remonte rapidement aussitôt que l'on supprime les inhalations. La narcose est ainsi maintenue pendant 1,45 h. sans accidents.

EXPÉRIENCE IX.

Gros chat de quatre kilogrammes. Endormi par le chloroforme sous la cloche, aussitôt l'anesthésie suffisante obtenue pour rendre l'animal inoffensif, on fait une injection de quatre centigrammes de spartéine et de deux centigrammes de morphine et l'on continue sans précaution aucune la chloroformisation.

Mise à nu du bulbe et d'une partie du cervelet, section longitudinale totale du cervelet au moyen d'un couteau de GRAEFE, introduit par l'acqueduc de Sylvius. L'hémorrhagie est assez forte, on réussit néanmoins à l'arrêter. La respiration est régulière, faible, mais les contractions cardiaques sont bien rythmées et l'animal retrouve très rapidement une grande vigueur; il fait dans le laboratoire des bonds considérables et incoordonnés.

Enfin dans une série d'expériences sur différentes espèces d'animaux, nous avons comparé la résistance au chloroforme poussée jusqu'aux dernières limites de l'anesthésie. Les lapins étaient placés sous une même cloche recevant de l'air saturé de vapeur de chloroforme (température 17 à 22°). On notait le moment où les battements du cœur cessaient d'être perçus. Chez presque tous les animaux asphyxiés, on a fait inutilement la respiration artificielle.

NUMÉROS DES SÉRIES	POIDS	SUBSTANCES INJECTÉES	DURÉE de la résistance au chloroforme	OBSERVATIONS
I	2,030	Oxyspartéine 0,12	»	Survie après 34′
	1,750	Témoin.	30′	»
II	2,000	Oxyspartéine 0,07	28	»
	1,940	Oxyspartéine . . . . 0,07 Morphine 0,02	»	Survie après 32′
	1,880	Témoin.	28	»
III	1,890	Oxyspartéine . . . . 0,06 Morphine 0,02	»	Survie après 32′
	1,830	Morphine 0,02	29	»
	2,520	Atropine 0,01	27	»
	2,070	Témoin.	28	»
IV	Pesées manquent.	Oxyspartéine . . . . 0,04 Morphine 0,01	»	Survie 33′
		Oxyspartéine . . . . 0,02 Morphine 0,01	31	»
		Atropine . . . . . . 0,005 Morphine 0,01	29	»
V	2,850	Oxyspartéine . . . . 0,04 Narcéine 0,05		Survie 34′
	2,000	Narcéine 0,05		Survie 33′
	1,850	Atropine . . . . . . 0,005 Narcéine 0,05	29′	
VI	1,750	Caféine . . . . . . 0,03 Morphine 0,02	27′	
	1,900	Caféine 0,03	25′	

On voit d'après ce tableau que les injections d'oxyspartéine-morphine ont permis d'assurer à l'animal, une survie supérieure sensiblement à celle des animaux témoins.

La substitution de la narcéine à la morphine est même favorable, la période d'agitation est encore considérablement atténuée.

Quant à la caféine, les deux expériences que nous avons tentées sont loin d'être favorables, à priori nous pouvions prévoir un tel résultat; surtout quand il s'agit de poursuivre l'expérience jusqu'à la narcose extrême. Le cœur se fatiguant d'autant plus rapidement que ses contractions sont plus actives; or, à cet égard l'action de la caféine est autrement puissante et par suite autrement dangereuse que la spartéine, tout au moins avec les doses employées pour ces deux agents thérapeutiques.

Les critiques que nous avons soulevées sur le role dangereux joué par l'atropine vis à vis du système de défense du cœur dans l'asphyxie, nous forçaient à étudier au même point vue l'action de la spartéine. Nous avons vu en effet, que l'on a comparé l'action inhibitrice de la spartéine à celle de l'atropine. Bien que réelle, la diminution de l'excitabilité du système modérateur est cependant beaucoup moins sensible avec l'alcaloïde du genet qu'avec celui de la belladonne et les expériences suivantes en sont une nouvelle preuve.

EXPÉRIENCE XII.

Chien de 9 kilogrammes (expérience faite avec M. ATHANASIU) reçoit 0 gr, 14 de chloralose par kilogramme à 5,15 h. On le refroidit par un courant d'eau jusqu'à 31°,5.

A 5,55 h., 18 centigrammes d'oxyspartéine dans la veine saphène.

A 6 heures, on commence l'asphyxie, en mettant la trachée en communication avec un appareil clos, d'une capacité de 300 centimètres cubes au maximum. La respiration rythmique ne s'arrête que vers la septième minute. Le cœur est ralenti (24 par minute), puis à 11',30 on observe une courte accélération, avec diminution d'amplitude, et le tracé devient rectiligne.

A 12',6, respiration artificielle. Dès la troisième insufflation, le cœur reprend.

Pas de respiration spontanée. Les battements du cœur sont faibles. On injecte alors 0,12 d'oxyspartéine. Les contractions deviennent plus fortes, plus rapides; la respiration spontanée (onze minutes après l'arrêt primitif du cœur), la température étant de 29°.

A 6,30 h., on recommence l'asphyxie. Le cœur passe par des phases alternatives, mais peu accentuées, de rallentissement et d'accélération. Les contractions rythmiques du cœur persistent dix-neuf minutes, et les contractions arythmiques, semi-périodiques, vingt-cinq minutes; la température est alors de 27°,8.

L'arrêt du cœur observé vers la douzième minute correspend au chiffre donné par RICHET pour les animaux en hypothermie à 30°. Il n'y a donc là aucune différence à signaler. Mais cette résistance égale s'est manifestée bien que le rallentissement de défense fut diminué par l'action de la spartéine. Sur un chien normal à 30°, on note en effet des ralentissements tels que le rythme des contractions tombe à 9 et même 5 par minute alors que sur ce chien le rythme n'est jamais descendu au dessous de 20. C'est en petit, mais sous une forme très attenuée, le phénomène observé avec l'atropine.

Signalons encore la résistance considérable présentée sur le même chien, après nouvelle injection d'oxyspartéine et avec une température de 27°,8. L'arrêt du cœur obtenu dans deux séances successives ne s'est produit qu'après 19 et 25 minutes d'asphyxie.

Sur les lapins, nous avons completé les premières observations si gnalées dans notre mémoire déjà cité des archives.

EXPÉRIENCE XV.

Lapins chloroformés jusqu'à l'abolition des réflexes, on lie la trachée au moment où le réflexe cornéen réaparait.

Lapin A, oxyspartéine. 0,06		Lapin B, témoin.	
2'2"	Arrêt respiratiore.	1'15"	Arrêt respiratoire.
6'5"	Arrêt du cœur (ventricule).	2'48"	Arrêt du cœur.
7'15"	Arrêt des oreillettes.	3'	Respiration artificielle inefficace.
7'30"	Respiration artificielle inefficace.		

EXPÉRIENCE XVI.

Lapins asphyxiés sans chloroformisation préalable.

Lapin D, oxyspartéine 0,06		Lapin E, témoin.	
	Vive agitation.		Vive agitation.
5'5"	Arrêt du cœur.	4'50"	Arrêt du cœur.
6"	Respiration inefficace.	6'	Respiration inefficace.

EXPÉRIENCE XVII.

Lapin F.		Lapin G.	
Oxyspartéine.	0,06		
Morphine	0.03	Morphine.	0,03
6'5"	Arrêt du cœur.	4'55"	Arrêt du cœur.
6'25"	Respiration efficace	6'15"	Respiration efficace.

Ces expériences concordent avec la théorie : sous le chloroforme ou sous la morphine, l'agitation et les mouvements musculaires étant réduits au minumum, la production des substances toxiques qui exercent une action paralysante sur le cœur est diminuée d'autant. C'est là encore un argument en faveur d'une action combinée telle que la spartéine et la morphine. Peut être, y aurait-il intérêt à substituer à la morphine la narcéine plus analgésiante et moins toxique. Les quelques expériences faite par nous, confirmatives des recherches de LABORDE, de RABUTEAU, nous poussent dans cette voie.

III.

Étude clinique.

Notre méthode n'a jusqu'ici été appliquée en pratique chirurgicale que dans un nombre de cas encore trop restreint pour que nous puissions en tirer un argument statistique. C'est par milliers que devraient se chiffrer les observations d'anesthésie mixte chloroforme-spartéo-morphine, pour pouvoir être mise en regard des tables que GURLT, par exemple, a dressées pour la comparaison de la valeur respective de l'éther et du chloroforme. Néanmoins, si nos 35o cas sans accidents ne peuvent fournir les éléments d'une statistique, ils constituent cependant un dossier suffisant pour permettre de juger la valeur pratique d'un procédé dont nous avons établi d'autre part la base physiologique.

Parmi les 35o faits que nous possédons à ce jour et que nous allons brièvement analyser, quelques-uns ont eu pour témoins différents chirurgiens parmi lesquels nous citerons MM. TILLAUX, MONOD, SEBILEAU, PICQUÉ, BAZY, ROUTIER, QUÉNU. La pratique personnelle de l'un de nous a fourni les autres. Enfin le chloroforme a été donné soit par l'un de nous, soit par des aides différents.

Nous nous sommes servi jusqu'ici exclusivement du choroforme pour obtenir l'anesthésie. Mais nous ne voyons aucun inconvénient théorique à ce que notre procédé soit combiné à l'emploi de l'éther ou du bromure d'éthyle.

Un centimètre cube de la solution de spartéo-morphine a été injecté 10 à 40 minutes avant l'intervention. Disons tout de suite que les résultats sont d'autant plus nets que la piqûre a été faite plus longtemps avant le début de la narcose. Aussi sommes-nous actuellement disposés à admettre que le temps minimum qui doit s'écouler entre l'injection et le commencement de l'anesthésie, doit être de 3o minutes.

Dans ces 35o cas on n'a *jamais* eu, à *aucun moment*, d'*alerte cardiaque* uelqu'aient été.

a) La gravité des lésions ou de la maladie contre laquelle était dirigée l'intervention (fibromes volumineux, pyo-pneumothorax, péritonite tuberculeuse, accidents urinaires infectieux, hernie étranglée, traumatisme grave de l'abdomen, etc.);

b) La gravité de l'opération (laparotomie, hysterectomie, néphrectomie, laparotomie suivant immédiatement une hystérectomie, etc.) ou sa durée (20 minutes à 2 h. 3/4 et 3 heures) ;

c) L'âge des sujets (vieillards de 61, 62, 67, 73, 78 ans).

d) Leur état antérieur (tuberculeux, hémorrhagiques, albuminuriques, convalescent de fièvre typhoïde, pyémique, cardiaques, etc.).

L'anesthésie à été obtenue facilement. Bien que le chloroforme ait toujours été donné par la méthode des gouttes, la moyenne du temps nécessaire pour arriver à la résolution n'a pas été supérieure à huit minutes : dans deux cas seulement, chez deux jeunes femmes très nerveuses, il a fallu 14 et 18 minutes. La période d'excitation a manqué dans 318 cas ; elle a été de courte durée dans 29 cas, violente dans trois cas. Mais dans plus de la moitié des cas la narcose avait été commencée presque immédiatement après l'injection; 76 cas dans lesquels la piqûre a précédé de 40 minutes à 1 heure le début de l'anesthésie, ont été sans période d'excitation. Cette remarque nous a conduit à modifier en ce sens notre procédé. Dans notre communication à la Société de Chirurgie nous avions fixé à un quart d'heure la durée de la période préanesthésique : dans la majorité des cas, ce temps est insuffisant pour s'assurer tous les bénéfices de l'anesthésie mixte et doit être porté, en règle générale, à 30 minutes et plus.

Les vomissements, au cours de la chloroformisation, ont été exceptionnellement observés : 14 fois seulement sur 350 cas, soit une proportion de 4 o/o.

Ici encore la proportion, quoique très faible, est plus élevée que la réalité des faits. Notre statistique, étant intégrale, comprend les essais et tâtonnements du début. Depuis notre communication à la Société de Chirurgie (5 juin 1895), sur les 168 nouveaux cas dont s'est enrichie notre statistique, 1 seule fois seulement il y a eu vomissement pendant l'opération, soit 0,59 o/o. Ce chiffre est le seul dont il devrait être tenu compte, puis qu'il représente *seul* le résultat de notre procédé définitif. Mais même en acceptant comme réel, la proportion de 4 o/o, on conviendra que c'est là un pourcentage qui n'a été jusqu'ici obtenu par aucun autre procédé d'anesthésie mixte.

La fréquence des vomissements *après* la chloroformisation, n'a pas paru sensiblement diminuée. Ils ont été nuls dans 148 cas, peu abondants dans 153 cas, répétés dans 49 cas, indépendamment de toute complication

opératoire. Bien que cette question des vomissements post-opératoires ne nous ait occupés que très secondairement, nous avons cherché si la spartéine dont l'action est si remarquable à ce point de vue pendant la narcose, pouvait dans une certaine mesure les prévenir ou les modérer. Nous avons dans ce but pratiqué chez 13 malades une injection supplémentaire de 0,05 cgr. de sulfate de spartéine dès le début des vomissements; c'est à dire 1 heure à 6 heures après l'intervention. Ceux-ci ont paru être calmés : mais nous ne pouvons donner à cet égard aucune conclusion certaine, en raison du trop petit nombre de malades observés, de la possibilité d'une série heureuse, et aussi des conditions défectueuses de l'expérience.

L'etat du pouls mérite de nous arrêter davantage. En général il y a une accélération assez marquée au début de l'anesthésie. Nous avons noté jusqu'à 130 pulsations dans le premier quart d'heure (moyenne 110). Puis, la résolution obtenue, le pouls se ralentit, tombe à 80, 76, 72, et sauf le cas d'hémorrhagie abondante, *se maintient* à cette fréquence pendant toute la durée de l'opération. C'est là un fait constant dans nos observations.

En outre la pulsation est régulière : le choc de l'ondée sanguine, est plein, bien frappé, comme renforcé. Tous les chirurgiens qui ont employé le procédé, ont remarqué cette *qualité*, ce *volume* du pouls, qui persistent un temps variable après l'opération, même lorsque celle-ci à été marquée par les accidents les plus graves (v. obs. 341.) Cet état du pouls n'est influencé que par la *durée* de l'intervention : dans ce cas il suffit dès qu'il augmente de fréquence et faiblit de faire au cours de la narcose une nouvelle injection de spartéine pure (3 à 5 centigrammes) pour le voir de nouveau se relever et reprendre bientôt son rythme et sa tenue antérieure.

La présence de la morphine dans l'injection contribue à *ralentir* la respiration. Quelquefois même, elle est faible, quoique régulière. C'est là une condition favorable pour prévenir le danger de la syncope tertiaire toxique et réduire au minimum la quantité de chloroforme absorbé. Mais un aide inexpérimenté pourra se méprendre sur la cause de ce ralentissement et craindre l'imminence d'un arrêt respiratoire. Cet arrêt est exceptionnel, lorsque le sujet est dans une position telle que l'*expiration* soit facile. Il est en tout cas remédiable par les moyens ordinaires, tractions rhythmées de la langue, respiration artificielle, et on sera rassuré sur ses conséquences, en constatant l'état du pouls qui est demeuré plein et régulier.

Cette *diminution* de la respiration sous l'influence de la morphine, en a fait rejeter l'emploi par quelques auteurs (PONCET, FRANÇOIS-FRANCK, LUCAS CHAMPIONNIÈRE, etc.) qui ont condammé pour cette raison le pro-

cédé d'anesthésie mixte préconisé par CLAUDE BERNARD et NUSSBAUM. Et cependant cet alcaloïde supprime la période d'excitation, facilite singulièrement la narcose et permet de la prolonger avec le minimum de chloroforme. Ce sont là des avantages qui ne sont pas négligeables et qu'on peut s'assurer sans péril avec la spartéine. Nous avons vu en effet dans la partie expérimentale que sept, huit et même dix minutes après l'arrêt respiratoire, le cœur chez les animaux spartéinés, donnait encore des contractions utiles. Le chirurgien a donc devant lui tout le temps de remédier à un inconvénient qui, nous le répétons, est exceptionnel.

La *qualité* d'anesthésique employé est très inférieure, comme on le prévoit, à celle qui est ordinairement nécessaire. Elle a varié de 10 à 80 grammes : cette dernière dose n'a jamais été dépassée même lorsque la narcose a durée 2 heures et demie. La dose moyenne a été de 25 à 30 grammes. Ce résultat est dû à la morphine et avait été déjà noté depuis NUSSBAUM et CL. BERNARD. Aussi l'avons nous maintenue dans la formule de notre injection préliminaire.

Ce que nous avons dit de l'état de la circulation et du pouls répond également aux craintes exprimées par PONCET relativement à la tendance à l'hypothermie que présenteraient les sujets morphinés. En fait, on ne note pas dans nos observations de températures plus basses que chez la moyenne des chloroformisés. Au contraire l'activité de la circulation périphérique a permis à des opérés ayant subi de graves traumatismes, de surmonter le shok et de récupérer rapidement leur chaleur normale.

Les malades en effet reprennent conscience promptement : mais il n'est pas rare de les voir quelques minutes après se rendormir paisiblement pendant une heure ou deux. Les vomissements lorsqu'ils se produisent, commencent généralement après cette période de sommeil. A ce moment là, la température moyenne est de 36°6 à 36°8.

Il nous reste à dire un mot de l'état général des opérés. Lorsque, sur notre demande, M. SEBILEAU a bien voulu expérimenter dans le service de M. QUENU à l'hôpital Cochin, notre méthode d'anesthésie mixte, il a été frappé par la différence considérable qui séparait les malades ayant reçu l'injection préalable de ceux endormis avec le chloroforme seul. Le lendemain, les premiers avaient repris leur aspect normal. Les laparotomisées ne présentaient pas ce facies spécial qui dénonce à un œil exercé toute ouverture du ventre, si aseptique qu'elle ait été. Le pouls était bon, peu fréquent, la respiration régulière; on retrouve ces signes notés dans la plupart de nos observations. Et ce n'est pas là l'un des caractères le moins remarquables de l'action tonique et régulatrice de la spartéine sur la circulation.

Nous résumons ci-dessous quelques-unes de nos chloroformisations : nous avons choisi à dessein celles qui présentent le plus grand intérêt. Pour les autres, il suffit de se rapporter aux chiffres que nous avons donnés et qui relèvent toutes les particularités dignes d'être signalées.

OBSERVATION N° 8.

Empyème avec résection de côtes pour pyo-pneumo-thorax,
par le Dr G. MAURANGE.

Femme de 42 ans. — Bacillose avancée : état cachectique. On donne au préalable un lavement de chloral de deux grammes.

1re Injection de 3 centigrammes de spartéine et 1 centigr. de morphine avant le chloroforme. L'amplitude des mouvements respiratoires est des plus faibles, le poumon gauche étant complètement rétracté. Inhalations d'oxygène.

Le cœur est faible, petit, irrégulier. Au milieu de l'opération on fait une seconde piqure de trois centigr. de spartéine. Le cœur se régularise, les contractions sont plus fortes et on poursuit l'opération qui est terminée en 40 minutes; 15 gr. de chloroforme ont suffi à entretenir l'anesthésie. Pas de vomissements ni pendant, ni après l'intervention.

OBSERVATION N° 35.

Périostite costale bacillaire. — Récidive.
Raclage par le Dr G. MAURANGE.

Mlle R. a été opérée, il y a un an par incision et raclage d'un abcès tuberculeux de la région costale antérieure gauche (3me côte). Le chirurgien refusa de l'endormir en raison de son état pulmonaire et a pratiqué simplement l'anesthésie locale par l'éther (RICHARDSON) pour inciser la peau et enlever les fongosités. — Récidive. — Elle est opérée une seconde fois sous le chloroforme avec injection préalable de spartéine. L'opération a lieu sans accidents; 25 grammes de chlor. pour 35 minutes d'anesthésie.

OBSERVATION N° 64.

Varicocèle. Vaste abcès tuberculeux de la fosse ischio-rectale,
par le Dr MAURANGE.

M. N..., 30 ans, a été opéré, il y a trois ans au régiment, d'un varicocèle. L'anesthésie fut très difficile. L'excitation fut telle qu'il fallut

quatre hommes pour le tenir. Est opéré récemment d'un vaste abcès de la fosse ischio-rectale, à point de départ sacré. Injection de spartéo-morphine avant l'intervention. Pas de période d'excitation. 20 grammes de chloroforme suffisent pour toute la durée de l'intervention.

OBSERVATIONS Nos 101 et 350.

Abcès gangréneux multiples des régions lombaire et trochantienne.
Incision par le Dr MAUBRAC.

Ligature double du cordon pour hypertrophie de la prostate,
par le Dr MAUBRAC.

Général C..., 76 ans. A eu deux hémorrhagies cérébrales antérieures, dont la dernière remonte à deux mois à peine.

Le deuxième bruit du cœur à la pointe est considérablement diminué, on l'entend à peine.

La chloroformisation a été faite le 14 juin 1893 sans accidents, elle a été du reste fort courte, vingt minutes environ et le malade s'est parfaitement réveillé. Quantité de chloroforme employé : 10 gram.

Pas de vomissements. Mais quelques instants après le reveil, une sueur profuse a envahi tout le corps. La sudation s'est prolongée très abondamment, pendant trois heures sans que l'état du cœur fut modifié ou la température basse. C'est le seul cas de sueurs profuses après la spartéine.

Deux ans après, le 21 novembre 1895, le même malade subit en présence du Dr ROBERT du Val-de-Grâce, la ligature double du cordon dans le but de remédier à une hypertrophie considérable de la prostate; 25 gr. de chloroforme ont suffi pour entretenir l'anesthésie pendant les 35 minutes qu'a duré l'intervention.

OBSERVATION No 148.

Opérations multiples. Fistule à l'anus. Incision d'un anthrax à la nuque, au thermo-cautère,
par le Dr G. MAURANGE.

M. M..., 47 ans, artério-scléreux, a subi déjà deux opérations pour fistule à l'anus. Les deux fois on a eu les plus grandes difficultés à l'endormir. Il raconte qu'on dut pratiquer la respiration artificielle durant

près d'une demi-heure. Récemment atteint d'un anthrax à la nuque à forme grave, avec température de 40°2. Il redoute le $ChCl^3$ que l'on se propose de lui administrer pour faire l'incision au thermo-cautère. Grâce à l'injection de spartéo-morphine, le malade s'endort avec la plus grande facilité et se réveille de même.

Durée de l'anesthésie 12 minutes.

$ChCl^3$ employé : 10 grammes.

OBSERVATION N° 142.

Curettage. Colpo-périnéorhaphie, Alexander,
par le Dr G. MAURANGE.

Mme O... a été opérée sans spartéine il y a deux ans pour une mitrite hémorrhagique. La période d'excitation dura 20 min. et bien que l'opération ait été rapidement faite (curettage d'un quart d'heure environ) il y eut tendance à la syncope et vomissements. Dix-huit mois après nouvelle intervention (colpo-périnéoorraphie et Alexander). Injection préliminaire de spartéo-morphine. Pas de période d'excitation. Pas de vomissements: Durée de l'anesthésie 45 minutes. Quantité de $ChCl^3$ employé 25 grammes.

OBSERVATION N° 178.

Cystostomie sus-pubienne chez un prostatique de 73 ans, infecté et calculeux.

Observation communiquée à la société de Chirurgie le 6 mars 1895,
par le Dr G. MAURANGE.

Opération facile le 2 janvier 1895 sans incidents. Durée 25 minutes. Quantité de chloroforme employée 25 gr. Pas de vomissements.

Il s'agissait d'un vieillard très affaibli, ayant des accidents infectieux, de l'albuminurie et un œdème remontant jusqu'au tiers supérieur de la cuisse. Endormi et réveillé avec la plus grande facilité.

OBSERVATION N° 223.

Laparotomie consécutive à une hystérectomie. Libérations d'adhérences,
par le Dr PICQUÉ, Chirurgien des Hôpitaux.

Mme P... 36 ans, a subi il y a environ un an l'hystérectomie vaginale. Elle a une très grande appréhension du chloroforme qui l'a rendue très malade lors de sa première opération. Comme elle souffre toujours M. le Dr PICQUÉ se décide à lui faire la laparotomie le 22 Juin. — Injec.

tion préalable de spartéo-morphine. — L'anesthésie marche régulièrement. Pas de vomissements; 25 grammes de chloroforme ont suffi pour 40 minutes de narcose.

OBSERVATION N° 305.

Service du Pr agrégé QUÉNU, Hôpital Cochin.
Hystérectomie vaginale.
par le Dr SEBILEAU, Chirurgien des Hôpitaux.

I. Femme C., 32 ans, opérée le 16 avril 1895. Une demi-heure avant la narcose injec. hypod. de spartéine 0gr05, morphine 0gr01.

II. La malade très nerveuse dit, tout au début, éprouver une légère *envie de vomir*. Elle est endormie en *un quart d'heure, sans période d'excitation.*

III. Pendant l'opération : A. la *respiration* est :
- *a)* à type inférieur;
- *b)* régulière;
- *c)* un peu faible pendant quelques instants ;
- *d)* pas de mucosités trachéales.

B. le *pouls* reste toujours :
- *a)* régulier ;
- *b)* bien frappé.

Après 20 minutes de narcose il est à 90.
Au milieu de l'opération il est à 68.
A la fin de l'opération il est à 76.

C. *Cœur.*
- *a)* la pointe est difficile à sentir;
- *b)* bruits normaux, d'une tonalité élevée;
- *c)* le rythme est un peu accéléré;

D. 1) *Réflexes cornéens* abolis pendant toute la durée de l'opération.
2) *Les pupilles* restent *contractées* jusqu'au réveil.
3) La malade ne *vomit* pas, ne *pousse* même pas un seul instant.

E. *Facies* normal.

F. *Réveil* spontané, rapide, bientôt suivi de vomissements salivaires.

G. *a)* Durée de l'opération, 35 minutes);
b) Quantité de $ChCl^3$ employé 35 gr.

OBSERVATION N° 306.

Service du Pr agrégé QUÉNU, Hôpital Cochin.
Hystérectomie vaginale,
par le Dr SÉBILEAU, Chirurgien des Hôpitaux.

Femme G... 24 ans, opérée le 19 août 1895.

Injection hypodermique de spartéo-morphine, quarante minutes avant la narcose La malade est endormie en 12 minutes. Excitation presque nulle.

Pendant l'opération : Respiraton régulière;
Pas de mucosités trachéales;
Pouls régulier pendant toute la durée de l'opération;
à 10 h. il est à 90;
à 10 h. 1/2 à 70;
à 11 heures à 80.

Abolition des réflexes cornéens et contractions des pupilles pendant presque toute la durée de l'opération. Pas de vomissements.

Aussitôt après le réveil, vomissements bilieux.

Durée de l'opération 1 h. 25.

Quantité de $ChCl^3$: 65 grammes.

Sortie de l'hôpital le 15 septembre.

OBSERVATION N° 309.

Service du Pr agrégé QUÉNU, Hôp. Cochin.
Hystérectomie et laparotomie,
par M. le Dr SEBILEAU, Chirurgien des Hôpitaux.

Femme G,, 36 ans, opérée le 24 août

(Un quart d'heure avant, injection hypod. de spartéine 0gr5, de morphine 0gr1. La malade est facilement endormie (10 minutes environ, après une légère excitation). Elle ne tarde pas à se réveiller, de sorte qu'après environ une 1/2 heure de narcose, 30 gr. de $ChCl^3$ sont déjà employés. Puis, bientôt survient une très légère cyanose; le pouls, qui au début était à 90, tombe à 70; il est régulier mais un peu faible. La respiration devient assez faible mais reste régulière. On commence les tractions rythmées de la langue.

Au cours de l'hystérectomie, abondante hémorrhagie que l'on ne peut arrêter par la voie vaginale; après quelques essais infructueux on se décide à pratiquer la laparotomie.

Après une heure de narcose, nouvelle injection de spartéine 4 cg.

On continue les tractions. la respiration restant faible.

Le pouls { faible
rapide, atteint 140 à la fin.

Léger abaissement de température : 2 injections d'éther. Réflexes cornéens abolis.

Au début et pendant 10 min. environ on note :

Quelques contractions localisées dans les membres supérieurs.

Trémulations épileptoïdes des membres inférieurs.

Durée 2 heures 20 min.

$ChCl^3$ employé 80 gr.

Au réveil seulement apparaissent les vomissements,

Injection de sérum.

OBSERVATION N° 311.

Service du Pr agrégé QUÉNU, Hôpital COCHIN.
Laparotomie,
par Mr le Dr SÉBILEAU, Chirurgien des Hôpitaux.

Femme C. Ve M. Laparotomie pour fibrôme. Quarante minutes avant l'opération, injection hyp.

de sulfate de spartéine 0 gr. 5.
de chlorhydrate de morphine 0 gr. 1.

Rapidement endormie. Sans excitation.

Durée de l'opération 2 h. 3/4.

Quantité de $ChCl^3$ 55 grammes.

La pince à langue *ne fut* pas mise.

Pas de vomissements ni *pendant* ni *après*.

Le pouls à 90 d'abord, puis à 70, reste *plein*, *régulier* durant tout le cours de l'intervention.

La respiration *toujours* régulière ne faiblit pas un seul instant.

Facies excellent — pour ainsi dire pas de cyanose, même à la fin de l'opération, malgré le plan incliné.

OBSERVATION N° 312.

Service du Pr agrégé QUÉNU, Hôpital COCHIN.
Laparotomie exploratrice,
par le Dr SÉBILEAU, Chirurgien des Hôpitaux.

Femme R.... 50 ans, opérée le 25 août 1895.

Injection hyp. de spartéo-morphine 35 minutes avant le début de la narcose.

La malade est endormie en 10 minutes sans aucune excitation. La respiration est régulière durant l'opération. Pas de mucosités trachéales.

Le pouls au début est à 90; à la fin il tombe à 70 : il est faible pendant les quelques minutes coïncidant avec l'écoulement du liquide ascitique.

Persistance du réflexe cornéen; contraction des pupilles durant toute l'opération.

Pas de vomissements.

Durée de l'intervention 40 minutes.

Quantité de $ChCl^3$ 25 grammes.

Au réveil, vomissements bilieux.

OBSERVATION N° 324.

Vaste phlegmon diffus de la région antéro-externe de la cuisse droite. Incisions multiples,

par le Dr MAURANGE.

B...., 30 ans, morphinomane, atteint d'insuffisance mitrale et aortique, a depuis dix jours une température oscillant entre 39 et 40°2. Le malade, très pusillanime demande à être endormi. L'opération a lieu le 7 octobre 1895.

Injection de spartéo-morphine, 40 minutes avant l'intervention; 10 gr. ont suffi pour obtenir une anesthésie rapide (3 minutes) et complète. La durée totale de la narcose a été de 15 minutes.

OBSERVATION N° 341.

Enorme tumeur du rein gauche. Tentative d'extirpation par l'incision lombaire,

par le Dr ROUTIER, Chirurgien des Hôpitaux.

L.... Paul, 31 ans, opéré le 25 octobre 1895, d'une énorme tumeur au rein gauche, génant la respiration et le cœur. Malade très affaibli.

Injection de spartéo-morphine, 40 minutes avant l'intervention.

Le malade placé sur le flanc droit est dans une position défavorable pour la narcose. La tumeur abordée par la voie lombaire et paraissant fluctuante est ponctionnée au bistouri. Il ne sort que du sang. Des tentatives sont faites alors pour faire l'ablation totale : mais la masse remonte jusqu'au draphragme qu'elle refoule et auquel elle adhère et descend jusqu'à la fosse iliaque. On referme la plaie. Le malade paraît en état de shok : mais le pouls est plein et régulier. Au bout d'une heure il se réveille et reprend complètement sa connaissance.

L'opération a duré 45 minutes : la quantité de chloroforme employé a été de 35 grammes.

OBSERVATION N° 345.

Lithotritie,
par le Dr BAZY. Chirurgien des Hôpitaux.

Mr F..., 55 ans. Souffle intense au niveau de la région aortique. — Pas d'altérations valvulaires mitrale ou tricuspidienne. — Durée de l'intervention : 15 minutes, — Chloroforme, 15 gr. — Pouls régulier, — plein réveil rapide — pas de nausées.

OBSERVATION N° 349.

Ablation d'un carcinome du sein gauche,
par M. le Pr TILLAUX.

Mme B..., 46 ans, est opérée le 14 novembre. Durée de l'intervention 25 minutes, quantité de chloroforme employé : 15 grammes. Un seul vomissement après la narcose.

CONCLUSIONS.

En résumé et bien que notre expérience ne repose pas sur un nombre suffisamment grand de faits pour juger définitivement de la valeur clinique de notre méthode, nous pouvons dire que depuis quatre années, sur les 350 cas dans lesquels elle a été employée, elle n'a jamais été infidèle. La *constance* des effets obtenus nous a seule engagé à publier d'ores et déjà nos résultats. Grâce à l'injection préalable de spartéo-morphine, nous avons eu toutes les fois une narcose rapide, facile à maintenir avec le minimum de chloroforme, et pendant laquelle le pouls n'a pas cessé d'être plein et régulier. Dans quelques cas où l'anesthésie a dû être prolongée deux heures et même plus, nous avons vu la respiration faible, l'apné même se produire, alors que le cœur continuait à battre avec force; il a suffi de quelques tractions rythmées de la langue pour nous permettre de prolonger le sommeil chloroformique sans inconvénient et même sans inquiétude.

Voilà pourquoi nous nous croyons autorisés à penser que la solution du problème de la sécurité de l'anesthésie est toute entière contenue dans l'idée d'associer au chloroforme ou à l'éther, un agent capable de régulariser et de renforcer le cœur pendant la narcose. Ce n'est qu'à cette condition que l'on verra disparaître des statistiques, les accidents mortels relevés au passif de l'anesthésie.

Travail du laboratoire de thérapeutique de la Faculté de médecine de Paris.

Action antiseptique et physiologique du benzène (1)

PAR

Allyre CHASSEVANT
Professeur agrégé a la Faculté de médecine de Paris.

Simpson d'Edimbourg en 1848, préconisa l'emploi du benzène pour produire l'anesthésie, comme succédanné du chloroforme. La difficulté avec laquelle on obtenait l'insensibilité et la céphalalgie constrictive très importune, que son usage occasionnait, fit bientôt rayer ce composé de la liste des anesthésiques. En 1854, Reynal (2) d'Alfort, se basant sur l'observation de Milne Edwards, qui avait constaté l'action toxique du benzène sur les insectes, employa avec succès cet hydrocarbure dans le traitement des maladies parasitaires des animaux. Lambert (3), Barth, Rey (4), Langdon (5) ont employé depuis ce produit contre diverses affections parasitaires et cutanées de l'homme et ont obtenu des résultats satisfaisants.

Riou de Kerangal (6) préconise l'emploi du benzène pour détruire les larves du *bacillus homini vorax*.

Mossler, Weissmann, Leuckart ont préconisé son usage à l'intérieur contre la trichinose; cette méthode n'a donné aucun succès et n'est pas sans offrir certains inconvénients.

Depuis les observations de Naunyn (7), Wiederhold (8), Possoz (9) on considère le benzène comme un antiseptique. Dragendorff, dans son traité de toxicologie, se basant sur les observations de Mossler, ne considère pas le benzène comme un poison; cependant Reynal avait signalé en 1854 l'action toxique de cet hydrocarbure sur les grands

(1) Synonyme : benzine.
(2) Reynal : Mon. hop., Paris, 1854, t. II, p. 435.
(3) Lambert : Bull. gén. thér., t. XLVIII, p. 268.
(4) Rey : Gaz. méd., Lyon, 1861, t. XIII, p. 260.
(5) Langdon : Cincinn. Lancet. clin., 1891, t. XXVI, p. 167.
(6) Riou de Kerangal : Arch. med. nav., 1864, t. II, p. 459.
(7) Naunyn : Zeitschr. für physiol. Chem., 1866, S. 122.
(8) Wiederhold : Deutsch. med. Zeit., 1870, S. 442.
(9) Possoz : Bull. soc. chim., t. XXI, p. 191.

animaux, chiens, chevaux. La production industrielle considérable de ce composé, ses usages domestiques, qui favorisent sa diffusion dans toute la société, donnent à la question de la toxicité du benzène une importance considérable au point de vue de l'hygiène. Malheureusement un certain nombre d'accidents occasionnés par l'absorption de ce produit par voie stomacale, ou par l'inhalation de ses vapeurs, ont démontré ses propriétés toxiques.

MONNERET (1), DOES (2), PERRIN (3), GUYOT (4), KASEM BEK (5), SURY BIENZ (6), AVERILL (7), FALK (8), GATARD (9), CHEIKOWSKY (10), KELYNACK (11), ROSENTHAL (12), MONTALTI (13), ont publié un certain nombre d'observations d'intoxications causées par le benzène. On ne relève dans ces observations que trois cas suivis de mort.

Ces accidents ont provoqué des recherches expérimentales pour déterminer les effets toxiques de ce composé et des moyens de se préserver de son action.

En 1869, MALIGIN (14) fait en Russie une enquête sur les effets toxiques du benzène, STARKOF (15) s'occupe de la toxicologie du benzène.

En France, CHEVALIER (16), PERRIN, GABALDA (17), NEUMANN et PABST (18); en Italie, MONTALTI, étudient les phénomènes toxiques qu'occasionne le benzène et donnent à l'industrie les moyens d'éviter son action délétère.

En 1879, BENECH (19) fait une étude très complète de l'action physiologique de cet hydrocarbure et conclut de ses expériences que le

---

(1) MONNERET : Arch. gén. méd., t. II, p. 291.
(2) DOES : Med. and. surg. reporter, t. XIII, p. 187 (Philadelphie).
(3) PERRIN : Bull. soc. méd. émul., n. 5, t. I, p. 1, 1867.
(4) GUYOT : Bull. soc. méd., 2e s., t. XVI, p. 191.
(5) KASEM-BEK : Dnevnik obsh. vrach g., Kazan, 1885, p. 146.
(6) SURY BIENZ : Viertelj. f. gerichtl. Med. und oeff. Sanit., 1888, t. XLIX, p. 138.
(7) AVERILL : Brit. med. j., 1889, p. 709.
(8) FALK : Viertelj. f. gerichtl. Med. und oeff. Sanit., 3e S., t. III. p. 399.
(9) GATARD : Poitou médical, 1890, p. 1214.
(10) CHEIKOWSKI : Gaz. Lek., Varsovie, 1891, 2e s., t. II, p. 133.
(11) KELYNAK : Med. chron., Manchester, 1893, t. XIX, p. 112.
(12) ROSENTHAL : Centr. f. inn. Med., 1894, Bd. XV, S. 281.
(13) MONTALTI : Sperimentale, Florence, t. LXV, p. 138.
(14) MALIGIN : Voyenno med. j., St Petersbourg, t. IV, f. 2, p. 1.
(15) STARKOF : Voyenno med. j., St Petersbourg, t. IV, f. 3, p. 1.
(16) CHEVALLIER : Ann. d'hygiène, t. XXIV, p. 374.
(17) GABALDA : Thèse F. M., Paris, 1879.
(18) NEUMANN et PABST : Ass. pr. av. sc., 1889, t. XII, p. 1025.
(19) BENECH : Rec. mem. med milit., 1879, 3e s., t. XXXV, p. 81.

benzène est toxique, que c'est un poison vaso-dilatateur, convulsivant, non anesthésique.

Nos recherches ont porté sur deux points différents. Nous nous sommes proposé de déterminer exactement le pouvoir antiseptique du benzène, ce qui fait l'objet de la première partie de ce travail. Puis dans un autre ordre d'idée, nous avons cherché à déterminer les conditions exactes dans lesquelles le benzène occasionne la mort chez les mammifères.

Il est inutile d'insister sur le grand intérêt de la première partie de ces recherches. Tout le monde sait que les teinturiers, qui font le nettoyage à sec, emploient pour nettoyer les vêtements et étoffes confiés à leurs soins, la benzine impure, mélange de benzène, toluène et xylène, dans laquelle ils trempent et font séjourner pendant un certain temps les objets qu'ils ont à nettoyer.

Voici comment opère un grand teinturier dont l'établissement est situé aux environs de Paris : Les objets qui lui sont confiés sont d'abord triés par espèce de tissu, lainages, soieries, etc., puis placés pendant 1/2 heure dans une caisse à double fond percée de trous et animée d'un mouvement de rotation autour de son axe horizontal, plongeant à moitié dans un bain de benzine. Les divers objets placés dans cette caisse sont donc constamment agités en contact avec la benzine, qui dissout les graisses et nettoie les objets. Ces objets sont alors rincés dans deux bains de benzine puis essorés et séchés à l'étuve. Si la benzine possède un réel pouvoir antiseptique, ainsi que l'ont annoncé NAUNYN, WIEDERHOLD et POSSOZ, cette opération est une véritable méthode de désinfection simple et pratique pour tous les objets, vêtements, fourrures, soieries qui ne peuvent supporter le passage à l'étuve. Certains conseils d'hygiène de France et de l'étranger et certains hygiénistes ont déjà préconisé ce mode de nettoyage pour désinfecter les objets souillés, rideaux, fourrures, etc., dans des épidémies de fièvre typhoïde, choléra, etc. C'est sollicité par un teinturier de Paris, sur la demande de mon maître, M. le professeur RICHE, à me prononcer sur l'efficacité de ce mode de nettoyage au point de vue antiseptique, que j'ai entrepris ces expériences.

Concurrement avec la benzine, les teinturiers emploient divers hydrocarbures légers, provenant de la rectification des pétroles et désignés dans le commerce sous le nom de benzoline et d'essence. Nous avons étudié simultanément ces divers produits dans nos expériences.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Nous avons ensemencé des tubes de bouillon avec :

1° bacillus coli communis;

2° bacille diphtérique;

3° bacillus subtilis;

4° Charbon;

12 tubes de chaque; nous avons laissé 2 tubes de chaque série se développer à l'étuve comme témoins.

2 Ont été additionnés de 2 cc. de benzène pur.

2 — — de 2 cc. de benzine impure, (mélange de benzine, toluène et xylène).

2 — — de 2 cc. de benzoline.

2 — — de 2 cc. d'essence.

2 — — de 2 cc. de xylène (xylol des laboratoires d'histologie).

NOTA : Nous indiquerons par + les milieux dans lesquels les microbes ont pullulés et qui réensemencés sur gélose ont donné une culture; par — les milieux où les microbes n'ont pas pullulés et qui réensemencés sur gélose n'ont donné aucune culture.

Au bout de 24 heures. — Étuve à 33°.

	COLI COMMUNIS	DIPHTÉRIE	SUBTILIS	CHARBON
1. Témoin	+	+	+	+
2. Témoin	+	+	+	+
3. Benzène pur	—	—	—	—
4. Id.	—	—	—	—
5. Benzine impure	—	—	—	—
6. Id.	—	—	—	—
7. Benzoline	+	+	+	+
8. Id.	+	+	+	+
9. Essence	+	+	+	—
10 Id.	+	+	+	+
11. Xylène	—	—	—	—
12. Id.	—	—	—	—

Au bout de 5 jours.

	COLI COMMUNIS	DIPHTÉRIE	SUBTILIS	CHARBON
1. Témoin	+	+	+	+
2. Id.	+	+	+	+
3. Benzène pur	—	+ (1)	—	—
4. Id.	—	—	+ (1)	—
5. Benzine impure	—	—	—	—
6. Id.	—	—	—	—
7. Benzoline (2)	+	+	+	+
8. Id.	+	+	+	+
9. Essence (2)	+	+	+	+
10. Id.	+	+	+	+
11. Xylène	—	—	—	—
12. Id.	—	—	—	—

Ces expériences montrent que le benzène, le xylène et la benzine impure empêchent le développement des germes dans les milieux avec lesquels ces composés sont en contact. Les tubes 3 de la diphtérie et 4 du subtilis ont pullulé après l'évaporation du benzène

Les carbures légers provenant de la rectification du pétrole, benzoline, essence, n'ont aucun pouvoir antiseptique.

Dans une seconde série d'expériences nous avons voulu voir si le benzène détruisait réellement les microorganismes.

Nous avons opéré de la façon suivante :

De petits morceaux de flanelle ont été placés dans des tubes de bouillons et le tout stérilisé à l'autoclave à 120°. Chaque tube était ensuite ensemencé avec une culture pure du microbe mis en expérience.

Au bout de 48 heures, lorsque la culture est bien développée, on place la flanelle aseptiquement dans les tubes stérilisés et l'on fait sécher à l'étuve chauffée à + 38°. — Lorsque les morceaux de flanelle sont secs on les trempe dans le produit dont on étudie le pouvoir antiseptique, puis on replace ces morceaux de flanelle aseptiquement dans des tubes stérilisés à l'étuve sèche chauffée à + 38°. — Lorsque toute trace du produit volatil a disparu, on place les morceaux de flanelle dans

(1) Dans ces tubes le benzène était totalement évaporé ; ensemencé sur gélose il n'y a pas eu de culture.

(2) L'essence et la benzoline étaient évaporées dans tous les tubes.

des tubes de bouillon, pour permettre aux microorganismes qui ont résisté à l'action du produit, de cultiver (1).

Nous avons expérimenté dans ces conditions avec :

1° le staphylococcus aureus;

2° le bacille de LŒFFLER;

3° le bacillus coli communis;

4° le charbon;

5° le bacillus subtilis.

Nous avons ensemencé 8 tubes de chaque espèce, au bout 48 heures, on retire la flanelle aseptiquement.

2 Ont subi la dessication seulement et ont servi de témoin.

2 Après une première dessication ont été placés pendant 1/2 heure dans du benzène pur.

2 Après une première dessication ont été placés pendant 1/2 heure dans de la benzine impure.

2 Après une première dessication ont été placés pendant 1/2 heure dans du xylène.

Ils ont tous été replacés à l'étuve sèche jusqu'à complète évaporation du xylène et du benzène. Cette opération a demandé 60 heures.

Les morceaux de flanelle ont été alors placés chacun dans un tube de bouillon stérilisé.

Au bout de 24 heures.

	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	BACILLE DE LOEFFLER	BACILLUS COLI COMMUNIS	CHARBON	BACILLUS SUBTILIS
1. Témoins	+	+	+	+	+
2. Id.	+	+	+	+	+
3. Benzène pure 1/2 heure	+	+	+	+	+
4. Id.	+	+	+	+	+
5. Benzine impure 1/2 h.	+	+	+	+	+
6. Id.	+	+	+	+	+
7. Xylène	+	+	+	+	+
8. Id.	+	+	+	+	+

Devant ce résultat négatif, nous avons fait de nouveaux essais en laissant en contact avec le benzène pendant un temps plus considérable,

(1) Cette methode est applicable toutes les fois qu'on veut étudier un antiseptique volatil.

2 heures, 6 heures, 24 heures, 3 jours. Nous avons élevé la température de l'étuve où se faisait l'évaporation de la benzine à 50°, 60°, 70°.

Dans tous les cas les microbes expérimentés ont résisté à l'action du benzène.

Nous devons donc conclure de ces expériences que :

1° Les divers carbures légers de pétrole, désignés dans le commerce sous le nom de benzoline et d'essence, n'ont aucun pouvoir antiseptique ;

2° Le benzène et le xylène empèchent les microorganismes de se développer dans les milieux fermentescibles avec lesquels ils se trouvent en contact ;

3° Le benzène et le xylène ne détruisent pas les germes, qui retrouvent toute leur vitalité lorsque ces composés sont évaporés.

On doit donc n'accorder aucune efficacité aux désinfections par les benzines et pétroles légers, et mettre en garde les hygiénistes contre la croyance trop généralement répandue dans le public, qui considère le nettoyage à sec comme désinfectant efficace et suffisant pour détruire les germes pathogènes.

La seconde série de nos expériences ont porté sur l'action du benzène sur les mammifères. Nous avons pris de préférence le cobaye comme animal d'expérience. Nous avons administré le benzène soit par inhalation, soit par injections intra-veineuses et sous-cutanées. — Contrairement à l'assertion de BENECH, qui affirme que le benzène n'est pas absorbé en injection hypodermique, nous avons toujours obtenu une diffusion extrêmement rapide par cette voie ainsi qu'on pourra s'en rendre compte d'aprés les protocolles de nos expériences.

L'injection hypodermique détermine, outre les phénomènes généraux, des phénomènes locaux, rougeur, congestion, apparition d'œdème et même formation d'abcès; toutes réactions dues à l'action irritante du benzène et qu'on peut facilement éviter en dissolvant cet hydrocarbure dans deux fois son volume d'huile, ce que nous avons toujours fait.

Les phénomènes généraux occasionnés par le benzène ont été suffisamment observés et décrits par BENECH pour que nous nous contentions d'en faire le résumé succinct : l'animal intoxiqué par le benzène présente des convulsions cloniques, du tremblement musculaire généralisé, accompagné d'une abolition rapide des mouvements volontaires. Il survient une prompte impossibilité de la station ; l'animal tombe sur le flanc, les membres sont animés de mouvements coordonnés comme ceux de la progression ; il semble être pris de paralysie agitante. La respiration est rapide, diaphragmatique, devient bientôt incomptable. Au

bout de quelques minutes, si la dose est assez forte, l'animal tombe en stupeur, les convulsions cessent; la respiration, les battements du cœur augmentent de vitesse, puis cessent brusquement au moment de la mort. Si la dose n'est pas mortelle, les convulsions réapparaissent, augmentent progressivement d'intensité, puis diminuent, deviennent paroxystiques, l'animal relève la tête, reprend possession de lui-même; le train de derrière reste sous l'influence des troubles moteurs plus longtemps que le reste de l'individu.

Tels sont les phénomènes observés, quels que soient les modes de pénétration du benzène : inhalation, injection hypodermique ou intraveineuse, Ils sont accompagnés d'un abaissement de la température dont la courbe suit à la fois l'intensité de l'action toxique et l'élimination du benzène, ces trois phénomènes étant corrélatifs l'un de l'autre.

Expériences sur l'inhalation de benzène. (Absorption par les poumons.)

Nous avons employé dans ces expériences du benzène provenant de trois sources différentes :

1° Du benzène chimiquement pur obtenu par distillation sèche du benzoate de chaux;

2° Du benzène commercialement pur, désigné sous le nom de ben zine pure cristallisable, benzine ne contenant pas d'homologues supérieurs et n'ayant que quelques millièmes de thiophène;

3° Du benzène commercial, dit benzine première rectification, mélange distillant de 78° à 120° et contenant outre du benzène, du toluène, du xylène et divers autres hydrocarbures homologues du benzène. Ce benzène commercial a été fabriqué par la compagnie parisienne du gaz et ressemble à celui employé couramment par les dégraisseurs.

Les deux premiers produits m'ont donné des résultats identiques; le troisième détermine un coma plus rapide et son influence toxique dure plus longtemps.

EXPÉRIENCE I.

Benzène chimiquement pur.

Cobaye de 650 gr. est placé sous une cloche que l'on met en relation d'une part avec une pompe aspirante, d'autre part avec un flacon laveur contenant 30 gr. de benzène pur. — L'air qui pénètre dans la cloche est obligé de barboter dans le benzène et de se saturer. Le courant est d'une bulle toutes les deux secondes, soit 30 bulles à la minute. La capacité de la cloche 20 litres.

On commence l'inhalation. — Température 38 4.

3' L'animal traîne son train de derrière paralysé.

4' Les mouvements sont incoordonnés, l'animal tombe sur le flanc, les pattes sont animées de secousses tétaniques, la respiration est très rapide et incomptable.

4' 30" On cesse le courant et on retire l'animal de la cloche.

L'animal continue à être secoué par un tremblement musculaire généralisé, il est insensible et inconscient; sa température est de 36°.

Il se remet progressivement et au bout de 20', soit à la 24e minute, il est complètement remis. .

24' On le replace sous la cloche dans les mêmes conditions.

28' Commence à s'agiter.

30' Le train de derrière se paralyse, il perd ses fèces et urine; le tétanos des membres apparaît.

34' On cesse le courant et on retire l'animal de la cloche, l'animal est toujours dans le même état.

41' Il reprend connaissance, la sensibilité reparaît.

44' Il est complètement remis.

10 gr. de benzène ont été évaporés.

EXPÉRIENCE II.

Benzine pure cristallisable du commerce, mêmes conditions.

Cobaye pesant 590 gr. Température : 38°6.

7' Premières secousses, l'animal tombe sur le flanc.

9' Il entre dans le coma.

30' On cesse le courant; l'animal est en résolution; on le sort de la cloche. Température : 34°9.

40' Les secousses réaparaissent.

1 h. 10' L'animal reprend connaissance.

Benzine vaporisée : 12 gr .

EXPÉRIENCE III.

Benzine commerciale de la Ce du gaz; mêmes conditions.

Cobaye pesant 640 gr. Température : 38°4.

6' Premières secousses, l'animal tombe sur le flanc.

14' Grandes secousses, puis coma.

29' Résolution complète, coma, l'animal n'a plus aucun réflexe.

On cesse le courant et sort l'animal de la cloche. Température 35°8.

32'	Les secousses réapparaissent.
1 h.	Il revient à lui ; hébétude jusqu'au lendemain.
	Benzine évaporée : 6 gr.

EXPÉRIENCE IV.

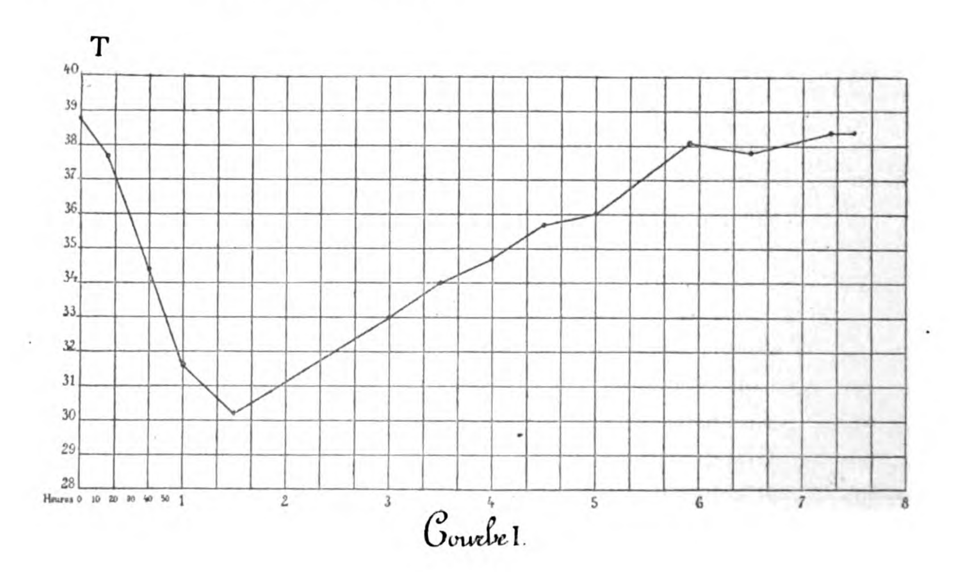
Benzine de la Ce du gaz.

Cobaye déjà soumis à l'expérience I. – Température : 38°8.

Poids : 630 gr.

Mêmes conditions,

15'	Température : 37°7. L'animal est en tétanos.
40'	Température : 34°4. Résolution complète.
1. h.	Température : 31°7. On cesse le courant et sort l'animal de la cloche.
1 h. 30'	Température : 30°2. Respiration très rapide, violents efforts respiratoires, les secousses réapparaissent.
3 h.	Température : 33°. L'animal est en tétanos.
3 h. 30'	Température : 34°2
4 h.	Température : 34°7.
4 h. 30'	Température : 35°4.
5 h.	Température : 36. Les mouvements volontaires sont revenus
5 h. 55'	Température : 38°1.
6 h. 30'	Température : 37°8.
7 h. 15'	Température : 38°4.
7 h. 35'	Température : 38°4.



Courbe I.

EXPÉRIENCE V.

Benzine pure cristallisable du commerce.

Cobaye pesant 485 gr. Température : 38°; est placé sous la cloche dans la même condition que les autres, mais pour augmenter la tension de vapeur de la benzine, on chauffe à 50° le flacon laveur.

Temps écoulés :

0'	Température : 38°.
27'	Il est en résolution complète, sa respiration est très accélérée.
1 h.	On retire l'animal de la cloche. Il s'est évaporé 65 gr. de benzine. Température : 32°4.
1 h. 25'	L'animal est encore dans le coma. Température : 30°1.
2 h.	Les secousses réapparaissent. Température : 30°4.
2 1/2	Les secousses augmentent. Température : 31°4.
	On ne peut suivre l'expérience plus longtemps; l'animal est placé dans une cage spéciale.
	Le lendemain l'animal a mangé, est bien portant. Température : 38°5.
	On le replace 24 heures après dans la cloche. Mêmes conditions expérimentales.
0'	Température : 38°5.
1 h. 45'	L'animal meurt.

On fait parallèlement deux expériences semblables sur un autre cobaye pesant 385 gr., mais en saturant l'atmosphère de la cloche avec la *benzine impure* de la compagnie du gaz.

EXPÉRIENCE VI.

0'	Température : 37°4.
27'	L'animal entre dans le coma.
1 h.	On le retire de la cloche, il est en résolution compléte, respiration et cœur rapides, incomptables. Température : 31°.
1 h. 27'	Même état apparent. Température : 30°1.
2 h.	Les secousses réapparaissent. Température : 31°1.
2 h. 30'	Température : 33°.
	On replace l'animal dans sa cage. Il est complètement remis le lendemain. Température : 38°.

	24 Heures après on le replace sous la cloche.
0'	Température : 38°
1 h. 45'	On le retire de la cloche, il est en résolution complète et ne présente aucun réflexe. Température : 28°8.
2 h. 14'	Température : 28°8.
2 h. 45'	Température : 30°2.
3 h. 05'	Température : 30°8.
3 h. 25'	Les secousses réapparaissent. Température : 33°1.
	Le lendemain l'animal est complètement remis.

Il résulte de ces expériences que, conformément aux conclusions de PERRIN et GABALDA, le benzène n'occasionne pas la mort lorsqu'il est absorbé par inhalation. Ces auteurs n'avaient fait séjourner leurs animaux que quelques minutes, 10' (GABALDA), 15' (PERRIN). Nous avons pu laisser sans inconvénient un animal pendant 1 heure 45' dans une atmosphère saturée de benzène.

Il est vrai que dans ces conditions un animal est mort.

Nos expériences ne concordent pas du tout avec les observations d'accidents mortels publiés par les auteurs, notamment celui rapporté par SURY-BIENZ : un ouvrier robuste de 24 ans pénètre dans un local où se dégageaient des vapeurs de benzine, sans ouvrir à l'avance portes et fenêtres; il ressort aussitôt en criant que le feu est en lui et tombe mort.

Un accident dont nous avons été témoin, arrive dans une autre usine : trois ouvriers pénètrent dans une cave où était conservé de la benzine cristallisable du commerce, ils tombent évanouis frappés par les vapeurs qu'ils respirent et sont retirés en moins de 15' de cette position. — Celui qui avait pénétré le premier et au secours duquel sont venus ses camarades, revient à lui peu après et ne ressent aucun accident; le second transporté à l'hôpital présente pendant 24 heures les mêmes phénomènes de prostration que les animaux de nos expériences; le troisième ne peut être rappelé à la vie, il avait séjourné dans l'atmosphère délétère moins longtemps que ses camarades et beaucoup moins longtemps que les animaux mis en expérience.

Nous croyons donc que nous devons rechercher une autre cause que l'empoisonnement par la benzine pour expliquer ces cas de mort. Dans notre observation l'individu mort était âgé de 65 ans et alcoolique.

Dans d'autres expériences, nous avons administré le benzène par injections sous-cutanés, et, contrairement aux assertions de BENECH, nous avons vu le benzène diffuser très rapidement et occasionner les mêmes accidents que lorsqu'il pénètre par le poumon.

On évite, ainsi que nous l'avons déjà dit, l'action locale, en diluant le benzène dans de l'huile.

EXPÉRIENCE I.

Cobaye femelle pesant 485 gr. Température : 38°8.

On injecte 1/2 cc. de benzène.

5′ Perte des mouvements volontaires L'animal reste insensible aux excitations. Température 37°6.

10′ Les secousses tétaniques apparaissent.

15′ Tremblement des membres; l'animal est encore accroupi et répond aux excitations extérieures. Température : 36°8.

22′ Coma, les muscles réagissent sous l'action électrique. — Réflexes pupillaires conservés.

27′ Les tremblements reprennent. Température : 37°3.

43′ Elle accouche deux petits morts. Température : 37°5.

4 h. 15′ L'animal est complètement revenu à son état normal et a mangé dans l'intervalle. Température : 38°4.

On injecte 1/2 cc. de benzine.

4 h. 22′ Tremblement. Température : 36°4.

5 h. Température : 37°8.

6 h. 30′ L'animal a repris connaissance. Température : 37°8.

Le lendemain la température est à 37°8; l'animal est bien portant.

4 Jours après on injecte au même cobaye :

1 cc. benzène. Température 37°8.

24′ Hébétude. Température : 35°7.

36′ Contractions des membres postérieurs. Température : 34°1.

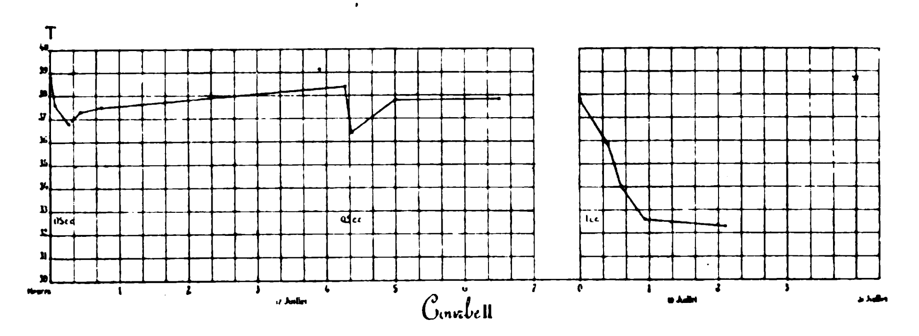
56′ Secousses tétaniques. Température : 32°5.

1 h. 41′ Température : 32°6.

2 h. 06′ Température : 32°2.

Le lendemain l'animal est revenu à son état normal; la température est de 38°7.

Cette expérience a été faite avec du benzène pur du commerce. La courbe ci-dessous résume les oscillations de température.



EXPÉRIENCE II.

Cobaye, 660 gr. On injecte 1 cc. de benzène pur du commerce. Température : 38°4.

11′ Tremblement. Température : 36°8.
31′ — Température : 37°8.
1 h. 10′ — Température : 37°.
1 h. 30′ — Température : 36°7.
1 h. 50′ — Température : 36°.
Le lendemain l'animal est guéri. Température : 38°5.

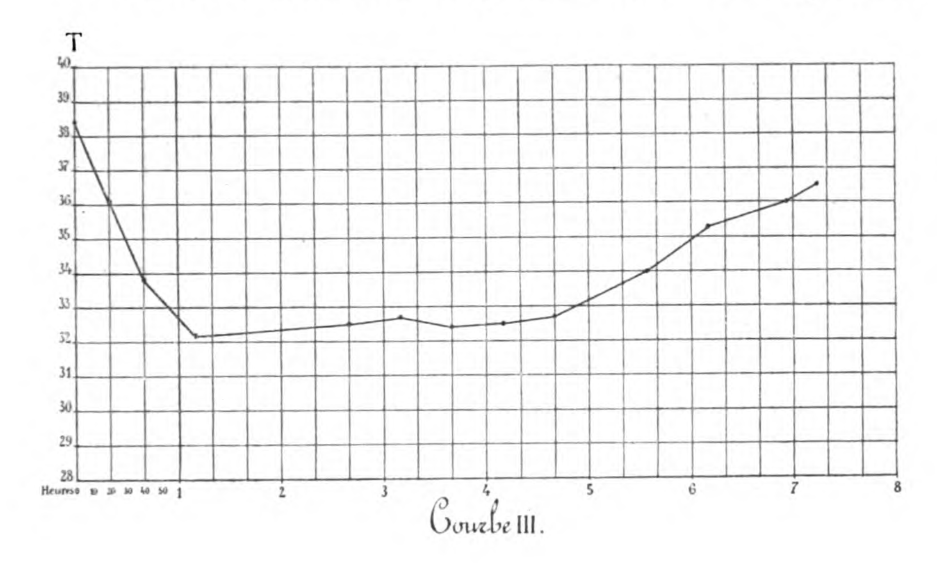
EXPÉRIENCE III.

Cobaye femelle, pesant 485 gr. Température : 38°4.
On injecte 1 cc. benzine cristallisable.

20′ Prostration, tétanos. Température : 36°1.
40′ — — Température : 33°8.
1 h. 10′ — — Température : 32°2.
2 h. 40′ — — Température : 32°5.
3 h. 10′ — — Température : 32°4.
4 h. 10′ — — Température : 32°5.
4 h. 40′ — — Température : 32°7.
5 h. 35′ Les mouvements volontaires reviennent. Paralysie des pattes de derrière. Température : 34°.
6 h. 10′ Les mouvements volontaires sont revenus. Température : 35°3.
6 h. 55′ — — Température : 36°.
7 h. 15′ — — Temperature : 36°5.

Le lendemain l'animal est complètement guéri.

La courbe ci-dessous rend compte des variations de température.



Courbe III.

EXPÉRIENCE IV.

Cobaye pesant 660 gr. Température : 39°7.

On injecte 2 cc. benzine cristallissable du commerce.

15' App. tremblement. Température : 38°5.

35' Tétanos musculaire. Température : 35°8.

1 h. 05' L'animal entre en prostration. Température : 32°7.

2 h. 35' — — Température : 31°.

3 h. 05' — — Température : 30°.

4 h. 05' — — Température : 29°7.

4 h. 35' — — Température : 30°.

5 h. 30' — — Température : 29°4.

5 h. 55' — — Température : 29°1.

6 h. 50' — — Température : 28°6.

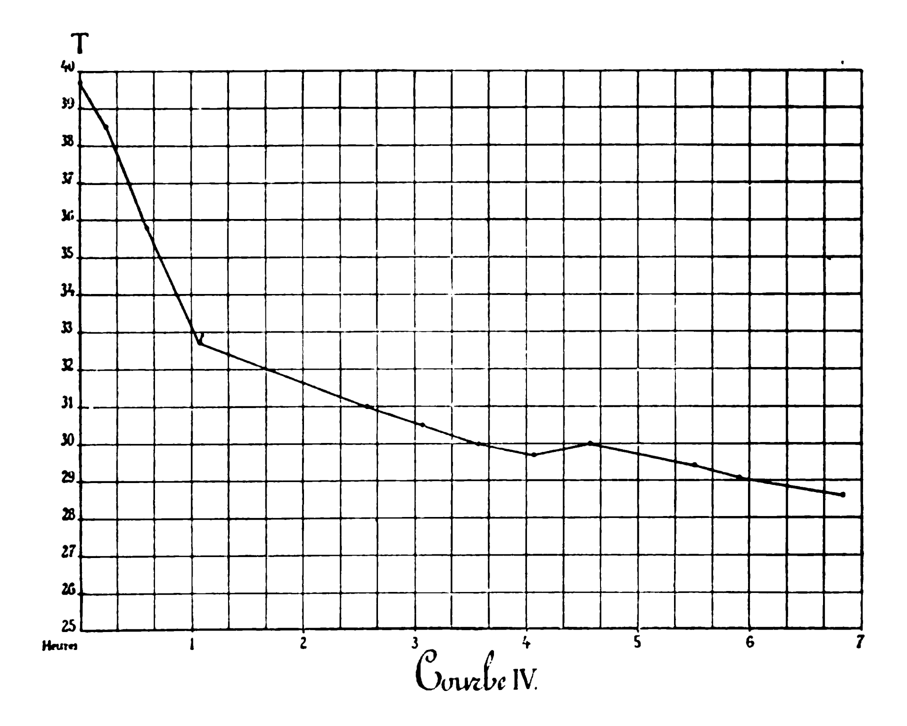
7 h. 10' — — Température : 27°8.

On est obligé d'abandonner l'expérience.

Le cobaye est en résolution complète; seuls ses mouvements respiratoires sont accélérés et le cœur bat avec grande rapidité.

Le lendemain l'animal est mort.

La courbe ci-dessous résume les variations de température.



Courbe IV.

Voulant comparer l'action du benzène pur obtenu par distillation du benzoate de chaux, et celle du benzène impur du commerce nous avons injecté 2 cobayes, chacun avec 1 cc. des 2 produits.

EXPÉRIENCE V.

Cobaye pesant 430 gr. Température : 39°1.

On injecte 1 cc. de benzène pur.

15′	Apparition du tremblement.		Température : 36°3.
35′	L'animal entre dans le coma.		Température : 35°4.
1 h. 25′	—	—	Température : 34°.
1 h. 45′	—	—	Température : 33°5.
2 h. 15′	—	—	Température : 32°.

Les phénomènes se déroulent exactement comme lorsqu'on a injecté 1 cc. de benzine cristallisable.

EXPÉRIENCE VI.

Cobaye pesant 460 gr. Température : 38°1.

On injecte 1 cc. de benzine du gaz.

35′ Température : 36°9.

50′ Température : 34°.

1 h. 05′ Température : 33°5.

1 h. 30′ Température : 30°9.

2 h. Température : 28°2.

L'animal est en prostration beaucoup plus profonde et les phénomènes observés ne se rapprochent plus du tout de ceux qui se présentent dans l'intoxication par le benzène. L'animal n'a eu que peu de secousses tétaniques et est entré immédiatement dans l'insensibilité et la stupeur.

Il est certain qu'il existe dans ce produit, mélange complexe de carbures homologues, une autre substance plus toxique que le benzène et dont l'action physiologique diffère.

Nous ne voulons pas rechercher ici la nature de cette substance. Cette expérience nous permet seulement de constater que la benzine impure est beaucoup plus toxique que le benzène pur.

Nous n'insisterons pas sur les phénomènes généraux observés dans ces expériences, ils ont déjà été très bien étudiés par Benech, nous renvoyons le lecteur au résumé succinct que nous avons fait plus haut des observations de cet auteur.

Nous devons cependant attirer l'attention sur deux résultats capitaux.

1° Le séjour dans une atmosphère saturée de benzine occasionne des accidents graves mais ne devient mortel qu'après au moins 1 heure. Nous avons pu maintenir un chien en résolution complète pendant 2 h. 1/2, en lui administrant du benzène, comme on administre le chloroforme, sans occasionner aucun accident mortel. — Trois heures après, l'animal avait repris toutes ses facultés.

Injecté sous la peau, le benzène est toxique à la dose de 3 cc. par kilogr. d'animal, soit 2gr697, le benzène pur cristallisable ayant une densité de 0,899, à la condition d'être injecté d'un seul coup.

A la dose de 2,3 cc. par kilogr., soit 2gr06, il n'occasionne que des accidents passagers.

On peut faire pénétrer dans l'organisme des doses beaucoup plus considérables sans occasionner la mort, à condition de les fractionner.

Nous avons pu administrer à un chien de 13 kilogr. : 45,5 cc. de

benzène en l'espace de 2 heures par voie sous-cutanée, sans obtenir la mort. L'animal avait reçu 3,5 cc. de benzène par kilogr..

Les accidents observés ont même été presque nuls; à aucun moment l'animal n'a perdu sa complète connaissance, il fut seulement pris d'un léger tremblement, à la suite d'injection d'une dose massive de 10 cc..

Nous devons donc conclure que le benzène n'est pas une substance très toxique et que son absorption ne peut déterminer que difficilement la mort.

Les accidents mortels observés, doivent être attribués plutôt à un état pathologique de l'individu qu'à l'action toxique du benzène. Les personnes qui ont, soit de la sclérose des artères, soit une maladie du cœur, devront éviter de travailler dans une atmosphère chargée de benzine, l'action physiologique de cet hydrocarbure se portant sur le cœur. BENECH a démontré, en effet, que le benzène agit directement sur cet organe; qu'il accélère les mouvements du cœur même après sa séparation du corps. — Il agit aussi sur les vaso-moteurs et détermine une diminution de la pression artérielle par action vaso-dilatatrice périphérique.

Cette action vaso-dilatatrice nous permet d'expliquer en partie l'action hypothermique de ce composé, mais ne saurait l'expliquer complètement.

Nos expériences nous montrent en effet que la température centrale des animaux soumis à l'action du benzène, peut s'abaisser de 8° à 10° sans occasionner la mort; que cet abaissement de température suit la pénétration de cet hydrocarbure dans l'économie et s'attenue graduellement au fur et à mesure de l'élimination.

A dose faible l'action antithermique du benzène se fait encore sentir, c'est ainsi qu'en badigeonnant la peau d'un lapin sur une surface de 15 centimètres carrés avec 10 cc. de benzène, nous avons observé, sans autres phénomènes, un abaissement de température de plus de 1° qui a persisté pendant plus de 2 heures.

EXPÉRIENCE I.

Lapin pesant 2,300 kilogr. Température : 38°9.

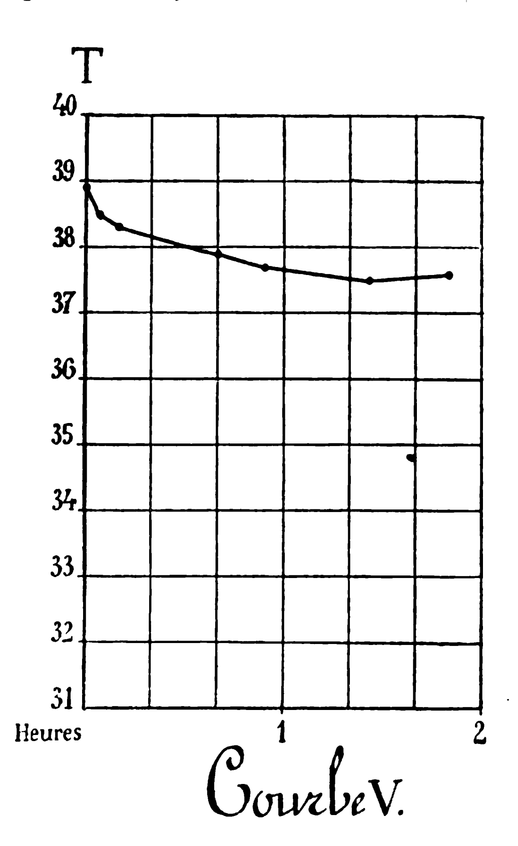
On badigeonne une surface de peau rasée de 15 ctm. avec 10 cc. de benzène.

5' Température : 38°5.

10' Température : 38°3.

40' Température : 37°9.

54'	Température	:	39°7,
1 h. 25'	Température	:	37°5.
1 h. 50'	Température	:	37°6.



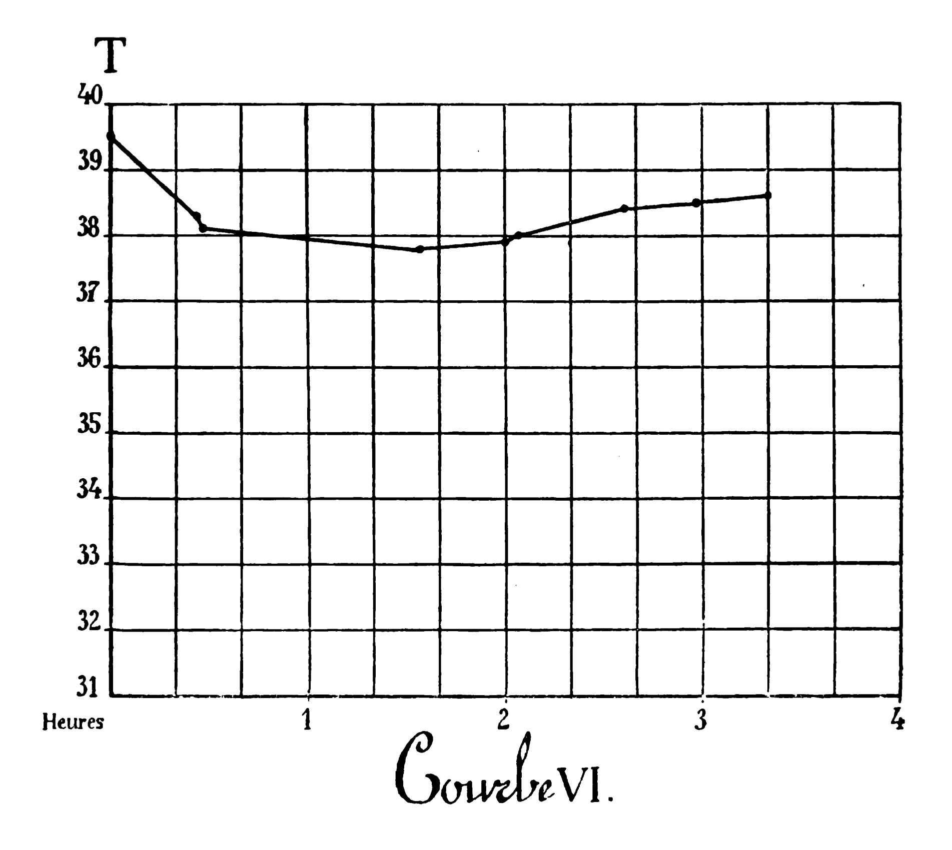
Courbe V.

EXPÉRIENCE II.

On badigeonne le même lapin le lendemain avec 20 cc. de benzène. Température : 39°5.

25'	Température	:	38°3.
29'	Température	:	38°1.
1 h. 35'	Température	:	37°8.
2 h.	Température	:	37°9.
2 h. 05	Température	:	38°.
2 h. 07'	Température	:	38°5.
2 h. 58'	Température	:	38°5.
3 h. 20'	Température	:	38°6.

· Le benzène jouit donc de propriétés antithermiques analogues à celles du gaïacol et de tous les composés phénoliques. — Or comme tous ces composés sont des dérivés du benzène, il est permis de supposer que



Courbe VI.

c'est au noyau C^6H^6 qu'est dû le pouvoir antithermique des corps de la série aromatique.

L'étude des modifications qu'apportent à ce noyau les divers chainons CH^3, OH, H^2O^2, etc. à ces propriétés feront l'objet d'un autre mémoire, dans lequel nous étudierons aussi le mode d'élimination du benzène dans l'économie, et tâcherons de rechercher les causes de l'action hypothermique de ce composé.

Paris, 15 décembre 1895.

8. Étude de l'action des médicaments réputés antidiabétiques sur la glycosurie phlorhizique.

PAR

le Dr F. COOLEN.

INTRODUCTION.

Nous possédons aujourd'hui de nombreux moyens qui nous permettent de provoquer la glycosurie chez les animaux, tels sont pour ne citer que les principaux : l'asphyxie, le refroidissement, l'empoisonnement par l'oxyde de carbone, la piqûre du plancher du quatrième ventricule (CLAUDE BERNARD), le curare, l'excitation du bout central du pneumo-gastrique, l'extirpation totale du pancréas (VON MERING et MINKOWSKI), la phlorhizine (VON MERING).

La plupart de ces glycosuries sont passagères, inconstantes (piqûre du plancher du quatrième ventricule) et même quelques-unes paraissent ne pas être dues à une action directe de l'agent, ainsi celle du curare serait plutôt une conséquence de l'asphyxie ou du refroidissement (1).

Comme nous ne sommes pas encore à même de créer de toutes pièces chez les animaux un diabète identique à celui de l'homme, il ne nous reste, quand on veut faire l'essai des médicaments employés par les cliniciens dans le diabète humain, que d'étudier leur action sur l'une ou l'autre des deux glycosuries citées en dernier lieu (2).

(1) ZUNTZ : *Ueber die Benutzung curarisirter Thiere zu Stoffwechseluntersuchungen*; Archiv. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtheil., 1884, S. 382.

(2) MINKOWSKI : *Untersuchungen uber den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas*; Archiv. f. experim. Pathol. und. Pharm., 1893, Bd XXXI, S. 96.

Cette étude de l'action antidiabétique des médicaments serait actuellement certes plus démonstrative, si elle était faite dans le diabète pancréatique, attendu que certaines formes de diabètes humains paraissent être d'origine pancréatique, et qu'en tout cas cette glycosurie est encore plus analogue au diabète humain. Mais ces expériences doivent être faites sur le chien, dont on se procure difficilement des exemplaires comparables et nécessitent en outre une installation suffisamment appropriée pour opérer aseptiquement et une assistance suffisante (dont nous ne disposions pas), enfin l'évolution du diabète pancréatique est relativement variable et est loin d'être précisée dans ses détails, ce qu'il faudrait pour pouvoir reconnaître l'action des médicaments.

Ces diverses considérations nous ont amené à faire d'abord cette étude sur la glycosurie phlorhizique, surtout que dans un travail récent (1), nous avons appris à provoquer à l'aide de cette substance une glycosurie intense pendant des jours et des semaines. Ce sont les données de ce travail qui serviront de base à nos déductions ultérieures.

Nous aurions pu employer la plupart des médicaments préconisés dans ces 50 dernières années, mais cela nous aurait amené trop loin et nous avons dû nous borner à étudier l'action des médicaments les plus réputés en ces derniers temps.

Voici les substances dont nous avons essayé l'action sur la glycosurie phlorhizique.

Alcalins:
- Chlorure de sodium.
- Carbonate de sodium.
- Sulfate de sodium.
- Sel de Carlsbad.

Chlorhydrate d'ammoniaque.
Arsenic (liqueur de Fowler).
Bromure de potassium.
Glycérine.
Salicylate de soude.
Antipyrine.
Pipérazine.
Opium.
Sizygium jambolanum.

Nous nous sommes efforcé de réaliser dans toutes nos expériences le même type de glycosurie : tous les jours nous injections la même

(1) F. COOLEN : *Contribution à l'étude de l'action physiologique de la phlorrhizine* ; Acad. Royale de méd. de Belgique et Archives de Pharmaco dynamie, vol. I, fasc. IV, p. 267.

dose de phlorhizine (généralement 1 gramme) et cela en moyenne pendant 9 jours; ou bien le médicament était administré du 3me au 8me jour de l'injection de la phlorhizine, ou bien l'animal était déjà sous l'influence de cette substance au moment où nous commencions l'injection de la phlorhizine; pendant la glycosurie nous administrions alors la même dose de médicament.

TECHNIQUE OPÉRATOIRE.

Nous avons employé une forme d'injection préconisée dans le mémoire précité, c'est-à-dire la suspension de la phlorhizine dans l'huile d'olive.

Les animaux (lapins et chiens) sur lesquels nous avons expérimenté, ont toujours été soumis pendant un temps plus ou moins long au régime que nous indiquerons plus loin; de plus, ils étaient mis dans des cages distinctes, construites de façon à pouvoir recueillir séparément les fèces et l'urine et de sorte que les matières fécales ne pouvaient venir en contact avec la ration. Les urines furent recueillies tous les matins entre 7 1/2 et 8 heures, puis les animaux furent pesés. L'injection de la phlorhizine et du médicament fut toujours faite avant que les animaux reçoivent leur ration. Nous indiquerons séparément pour chaque médicament employé la forme et la dose à laquelle il a été administré. La ration pour les lapins était de 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine; pour les chiens 250 gr. à 300 gr. de pain de seigle et 200 cc. d'eau.

Outre la glycosurie, nous avons étudié, dans le mémoire précité, l'azoturie, la phosphaturie et la chlorurie; nous signalons pour ces éliminations des modifications qui méritent d'attirer l'attention.

Nous nous sommes placé absolument au même point de vue, de sorte que non seulement ces expériences nous renseignent sur l'action qu'exercent les médicaments antidiabétiques sur la glycosurie phlorhizique, mais constituent aussi un contrôle de nos expériences précédentes.

La densité des urines fut prise par le densimètre de REIMANN. L'urée fut dosée par la méthode à l'hypobromite, et le volume d'azote obtenu étant multiplié par 25,13 (1). Les phosphates furent dosés par la méthode au nitrate d'urane (2).

---

(1) E. SPEHL : *Précis du cours d'exploration clinique et de diagnostic médical*; Bruxelles, 1888, p. 92.

(2) NEUHAUBER UND VOGEL : *Anleitung zur qualit. und quantit. Analyse des Harns*; 9e aufl., S 450.

Les chlorures furent dosés par la méthode de MOHR (1) et le sucre par la liqueur de FEHLING (2) que nous conservions en solutions séparées.

CHAPITRE I.

Alcalins.

Un des traitements les plus usités dans le diabète humain est l'emploi des alcalins, soit que l'on fasse des cures aux stations d'eau de Carlsbad ou de Vichy, ou que l'on emploie ces eaux alcalines comme telles ou encore les sels naturels ou artificiels. Les principales substances chimiques qui se trouvent dans ces eaux sont : le chlorure de sodium, le carbonate de sodium et le sulfate de sodium.

Si les alcalins sous cette forme complexe de sel de Carlsbad ou de Vichy ont une action sur le diabète humain, elle ne peut être due qu'à l'action des différentes substances constituantes et il est tout naturel de commencer l'étude de l'action des alcalins sur la glycosurie phlorhizique par les différents composés avant d'employer le mélange.

G. SÉE et GLEY essayèrent l'action des alcalins sur la glycosurie phlorhizique; ils n'employèrent toutefois que le bicarbonate de sodium et n'observèrent aucune diminution de sucre (3).

(1) Idem, S. 436.

(2) FRESENIUS : *Traité d'analyse chimique quantitative*, traduit par L. GAUTIER, 6me édition, 1891, p. 1079.

(3 G. SÉE et GLEY : *Recherches sur le diabète expérimental*; Comptes rendus de l'académie des sciences. Paris, 1889, vol. CVIII, p. 86.

Nous avons administré les différents sels constituant le sel de Carlsbad et voici les résultats obtenus.

EXPÉRIENCE I. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1	I	2545	167	25.000	4.175	1 gr.		
2	II	2362	109	28.114	3.141	1	2 grs.	Carbonate de sodium.
3	III	2445	87	63.158	5.495	1	2	
4	IV	2430	129	48.115	6.207	1	2	Sulfate de sodium.
5	V	2473	160	45.455	7.773	1	2	
6	VI	2461	92	34.722	3.204	1	2	Chlorure de sodium.
7	VII	2500	86	55.556	4.778	1	2	
8	VIII	2500	52	71.428	3.724	1	2	Sel de Carlsbad.
9	IX	2612	153	50.000	7.650	1	2	
10	X	2575	74	59.524	4.425	1	2	
11	XI	2602	98	50.000	4.900	1	2	
12	XII	2497	156	39.683	5.191			
13	XIII	2500	86	29,762	2.570			
14		2402	60	0				

EXPÉRIENCE II. — *Lapin.*

1	I	2442	50	31.250	1.563	1 gr.		
2	II	2557	193	25.510	4.923	1	2 grs.	Carbonate de sodium.
3	III	2355	112	30.488	3.415	1	2	
4	IV	2382	87	63.158	5.495	1	2	Sulfate de sodium.
5	V	2394	143	41.667	5.958	1	2	
6	VI	2398	132	32.895	4.342	1	2	Chlorure de sodium.
7	VII	2364	121	45.455	5.500	1	2	
8	VIII	2296	170	40.983	6.967	1	2	Sel de Carlsbad.
9	IX	2290	112	59.524	6.667	1	2	
10	X	2360	100	50.000	5.000	1	2	
11	XI	2315	72	49.020	3.529	1	2	
12	XII	2260	124	34.722	4.305			
13	XIII	2303	97	25.000	2.425			
14	XIV	2210	31	Trace				
15		2380	64	0				

EXPÉRIENCE III. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	Nacl ‰	Nacl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2410	125	1.030	10.472	1.309	1.00	0.125	2.4	0.300				2 grs.	Bicarbonate de soude.
2		2394	126	1.020	8.376	1.055	1.10	0.139	1.6	0.202				2	
3		2370	142	1.025	7.539	1.071	0.50	0.071	1.1	0.169				2	
4		2384	142	1.021	8.376	1.188	0.85	0.127	1.6	0.227				2	
5		2355	138	1.021	9.215	1.272	0.90	0.124	3.2	0.442				2	
6	I	2344	126	1.040	14.241	1.794	0.70	0.088	1.8	0.227	56.518	7.121	1 gr.	2	Bicarbonate de soude.
7	II	2296	85	1.050	16.754	1.424	1.00	0.083	1.7	0.145	80.645	6.855	1	2	
8	III	2267	94	1.066	17.591	1.636	1.15	0.108	1.2	0.113	113.640	10.682	1	2	
9	IV	2260	158	1.055	11.309	1.787	1.10	0.174	1.5	0.237	92.593	4.630	1	2	
10	V	2290	136	1.064	11.728	1.595	0.75	0.102	1.4	0.190	100.000	13.600	1	2	
11	VI	2290	67	1.054	15.078	1.010	0.90	0.060	2.0	0.134	69.444	4.653			
12	VII	2324	128	1.035			0.70	0.090	2.6	0.333	12.500	1.600			
13	VIII	2303	85	1.025	15.078	1.282	1.25	0.107	2.4	0.204	Trace				
14		2326	61	1.021	13.402	0.818	0.60	0.037	3.4	0.207					

Si nous examinons les expériences nos I et II, nous constatons que ces substances ne sont pas à même de supprimer ou de diminuer d'une façon notable une glycosurie déjà existante.

Voyons s'ils possèdent une action prophylactique qui serait certainement moins précieuse pour le traitement du diabète humain. A cet effet, nous avons injecté à un lapin 2 gr. de bicarbonate de sodium, d'abord pendant 5 jours, ensuite pendant le même laps de temps tout en administrant 1 gr. de phlorhizine par jour (exp. III). Si nous comparons le o/oo de sucre contenu dans les urines ainsi que la quantité éliminée par jour, avec les mêmes données, telles qu'elles sont signalées dans les expériences précédentes, nous voyons que ni la quantité relative ni la quantité absolue ne sont sensiblement diminuées.

Il découle de l'ensemble de ces expériences que ces différents alcalins ne possèdent pas d'action marquée sur la glycosurie phlorhizique.

CHAPITRE II.

Chlorhydrate d'ammoniaque.

D'après Rohmann, l'ammoniaque et les différents composés ammoniacaux détermineraient une augmentation de la fonction glycogénique du foie. Comparant deux lapins, pour le reste identiques, mais dont l'un avait reçu avec son alimentation 2 à 4 gr. de carbonate d'ammoniaque, le foie de ce dernier aurait renfermé 2 à 3 fois plus de glycogène. Cette donnée expérimentale nous donnerait peut-être l'explication de la diminution de la glycosurie qu'Adamkiewicz signale avoir observé chez les diabétiques à la suite de l'administration du chlorure d'ammoniaque à raison de 10 gr. par jour.

Nous avons eu recours dans ces expériences à l'injection du chlorhydrate d'ammoniaque; nous l'avons administré à des doses de 0,10, 0,50 et 1,0 gr..

Lorsque nous administrons le chlorhydrate d'ammoniaque à la dose de 10 centigrammes par jour comme l'indiquent les expériences IV et V, nous voyons qu'il est loin de supprimer la glycosurie phlorhizique, tout au plus a-t-il pour effet de diminuer directement ou indirectement la quantité relative et absolue du sucre; car dans ces deux expériences pendant les 2 jours qui suivent la cessation de l'administration du chlorhydrate d'ammoniaque, le o/oo et la quantité de sucre augmentent manifestement.

EXPÉRIENCE IV. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	Nacl 0/00	Nacl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2280	110	1.017	7.539	0.839	0.55	0.061	1.0	0 110					
2		2126	74	1.020	10.052	0.744	0.70	0.052	2.4	1 178					
3		2170	131	1.019	7.539	0.988	0.80	0.105	1.8	1 236					
4		2184	103	1.017	9.215	0.948	0.55	0.057	1.2	0.124					
5		2213	88	1.023	10.052	0.885	1.00	0 088	1.6	0.141					
6	I	2263	141	1.033	10.052	1.417	1.05	0.148	1.8	0.254	37.838	5.335	1 gr.		
7	II	2150	136	1.035	3.959	0 538	0.75	0.102	2.6	0.353	51.020	6.939	1		
8	III	2126	99	1.038	10.889	1 078	0 55	0.054	2.4	0 238	62.500	6.188	1	0.10 gr.	Chlorhydrate d'ammoniaque.
9	IV	2078	109	1.048	12.565	1.370	1.10	0.120	3.6	0.392	59 524	6.498	1	0.10	
10	V	2134	88	1.052	12.135	1.079	1.30	0.026	2.2	0.194	78 125	6.875	1	0.10	
11	VI	2188	76	1.050	14.204	1.072	0.90	0.068	4.7	0.357	63.158	6.800	1	0.10	
12	VII	2250	95	1.052	12.565	1.194	0.58	0.048	1.2	0.114	75.758	7 197	1	0.10	
13	VIII	2226	88	1.072	14.240	0.897	0.90	0.057	2.2	0 139	134.444	8.470	1		
14	IX	2200	104	1.069	16.754	1.743	0.70	0.073	2.4	0.250	119 048	12.381	1		
15	X	2182	70	1.050	16.754	1.173	1.00	0.070	2.3	0.161	83.333	5.833			
16	XI	2238	77	1.039	12.135	0.934	0.55	0 042	1.8	0 139	37 461	2.884			
17	XII	2203	137	1.031	10.889	1.492	0.95	0.130	1.3	0.178	19.231	2.635			
18	XIII	2214	49	1.026	12.135	0.594	1.30	0.064	2 0	0.198	14 106	0.721			
19	XIV	2212	130	1.022	7.539	0.980	0.80	0.104	1.7	0.251	12 500	1.625			
20	XV	2123	70	1.024	7.539	1.214	0 20	0 032	1.8	0.290	17.900	1.164			
21	XVI	2160	65	1.028	14 241	0.826	1.00	0.065	3.0	0.195	Trace				
22	XVII	2162	72	1.027	12.985	0.935	1 10	0.079	1.6	0.115					
23		2160	40	1.020	13.822	0.553	2.00	0.080	2.0	0.080					

EXPÉRIENCE V. — *Lapin.*

DATES	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	Nacl 0/00	Nacl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2355	89	1.021	9.215	0.820	0.70	0 062	1.2	0.151					
2		2420	60	1.020	9.632	0.578	1.00	0.060	3.2	0 192					
3		2408	48	1.019	9.215	0.442	1.75	0.036	1.8	0.086					
4		2450	44	1.020	17.592	0.771	1.40	0.062	2.8	0.123					
5	I	2408	56	1.044	11.728	1.056	0.45	0.025	2.3	0.129	50.000	2.800	1 gr.		
6	II	2495	62	1.051	8.796	0.545	0 25	0.016	2 2	0 136	62.500	3.875	1		
7	III	2462	107	1.044	12.135	1.298	0.30	0.032	3.6	0.385	50 000	5.350	1	0.1 gr.	Chlorhydrate d'ammoniaque.
8	IV	2475	63	1.059	15.919	1.003	0.95	0.060	2.3	0.145	70.428	4.500	1	»	
9	V	2470	90	1.049	12.135	1.092	0.80	0.072	4.0	0.360	54 348	4 890	1	»	
10	VI	2460	107	1.046	12.565	1.344	1.15	0.125	2.7	0.289	50.000	5.350	1	»	
11	VII	2472	124	1.042	11.728	1.454	0.30	0.037	1.2	0.149	42.390	5.256	1	»	
12	VIII	2452	129	1.051	11.728	1.517	0.55	0.071	3.6	0.464	53 191	6.862	1		
13	IX	2393	110	1.054	14.658	1.612	0.70	0.077	5.4	0.594	72.529	8.088	1		
14	X	2392	78	1 054	15.498	1.209	1.35	0.104	2.0	0.156	71.428	5.571			
15	XI	2400	102	1.037	13 822	1.410	0.45	0.046	2.3	0.235	33.784	3.446			
16	XII	2380	98	1.035	13.822	1.355	1.15	0.113	2.2	0.216	25.000	2 450			
17	XIII	2392	42	1.029	10.052	0.422	1.10	0.046	3.7	0.155	19.231	0.808			
18	XIV	2430	60	1.023	11.728	0.704	1.00	0.060	2.4	0.144	Trace.				
19		2440	93	1.024	13.402	1.246	0.70	0.065	3.0	0.189					

EXPÉRIENCE VI. — *Chien.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	Nacl 0/00	Nacl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		4660	110	1.033	25.130	2 764	5.75	0 633	10.0	1.100					
2		4660	41	1.035	36.858	1.511	4.90	0 201	8 3	0.340					
3		4618	157	1.032	26 387	4.143	4.50	0.707	12.8	2.010					
4		4637	123	1.041	25 130	3 091	4.60	0.566	13.4	1.548					
5	I	4633	321	1.039	12 135	3 885	0 30	0.096	6 0	1.920	62.500	20.000	1/2 gr.		
6	II	4578	243	1.045	11.728	2.850	0.50	0.122	4.2	1.021	83.333	20.250	1/2		
7	III	4370	452	1.308	15.078	6 815	0.25	0 113	4 6	2.079	49.120	22.157	1/2	0.1 gr.	Chlorhydrate d'ammoniaque.
8	IV	4205	238	1.061	20.941	4 984	0.65	0 155	4.6	1.095	73.529	17.500	1/2	»	
9	V	4145	217	1.053	16.754	3.636	1.65	0 358	6.0	1.302	100.000	21.700	1/2	»	
10	VI	3955	208	1 056	16.754	3.485	0.30	0 062	10.4	2.163	100.000	20.800	1/2	»	
11	VII	4270	340	1.048	15.078	5.127	0.20	0.068	5.4	1.836	67 568	22.973	1/2	»	
12	VIII	4200	241	1.053	15.078	3.633	0.30	0.072	3 6	0.868	92.194	23 219	1/2		
13	IX	4273	270	1.050	14.241	3.845	1.05	0.284	4.4	1.188	80.645	21 774	1/2		
14	X	4182	241	1.051	15.078	3.634	0.40	0 076	3.6	0.867	80.645	19 435			
15	XI	4180	283	1.056	15 078	4 266	0.30	0 055	4.0	1.132	65.790	18.619			
16	XII	4189	181	1.054	17 591	3 204	0.60	0 609	3.4	0.615	62.500	11 313			
17	XIII	4252	112	1.058	23.874	2.676	0.80	0 100	9.0	1.008	45.455	5.090			
18	XIV	4210	141	1.040	25.130	3.543	2.30	0.324	8 0	1.128	Trace.				
19	XV	4300	54	1.031	20.941	1.131	1.80	0.097	3.2	0 173	0				

Si nous examinons les résultats obtenus chez le chien auquel nous administrons la même dose (expér. VI), nous constatons que le chlorhydrate d'ammoniaque n'a que peu ou pas d'influence sur la quantité relative et absolue du sucre.

Si chez le lapin nous augmentons la dose de 10 à 50 centigr., le o/oo de sucre ainsi que la quantité journalière ne sont certainement pas inférieurs à ces mêmes données lors de l'administration de 10 centigr.; nonobstant, après la cessation du chlorhydrate d'ammoniaque le o/oo et la quantité quotidienne augmentent très notablement (expér. VII). Lors de l'administration journalière de 1 gr. (expér. VIII), nous constatons que le premier jour la quantité de sucre éliminée augmente mais que le o/oo baisse notablement. A partir du second jour, l'élimination journalière du sucre diminue d'une façon marquée et le jour qui précède la mort, l'animal n'élimine plus que 0,571 gr. de sucre

Faisons remarquer que ce lapin injecté avec 1 gr. de chlorhydrate d'ammoniaque présentait toujours une dyspnée marquée, environ 20 minutes après l'injection. Cette dose relativement considérable détermina l'inappétence et entraîna même la mort qui survint dans cette expérience le cinquième jour après l'injection. De sorte que nous ne pourrions dire que cette diminution progressive et très marquée de la glycosurie, soit l'effet du chlorhydrate d'ammoniaque et non l'effet des troubles nutritifs résultant de la dose toxique.

Des conclusions analogues se tirent de l'expérience IX où un chien fut injecté avec la même dose de chlorhydrate d'ammoniaque.

D'après ces 6 expériences le chlorhydrate d'ammoniaque à dose faible aurait déjà une influence inhibitive sur la glycosurie phlorhizique; à dose toxique, mortelle, la diminution est très considérable, mais sa cause est au moins problématique.

Une partie du chlore injecté sous forme chlorhydrate d'ammoniaque s'élimine manifestement avec les urines, et c'est ainsi que le premier jour après l'injectien de 1 gr., nous observons une élimination de 1,353 gr. de chlore calculé en chlorure de sodium.

A la suite de l'injection de 50 centigr. nous avons 5 à 8 décigr., et après l'injection de 10 centigr. l'élimination du chlore dans l'urine augmente encore à certains jours; mais d'autre part ce chlore doit pouvoir s'emmagasiner dans l'organisme ou s'éliminer par d'autres émonctoires; car lors de la 2e et 3e injection de 1 gr. de chlorhydrate d'ammoniaque les quantités relativement notables de 120 et 78 cc. d'urine ne renfermaient respectivement que 0,192 et 0,133 de chlorure.

EXPÉRIENCE VII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	Nacl 0/00	Nacl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2500	103	1.020	25.550	2.632	1.20	0.123	3.1	0.319					
2		2441	59	1.020	11.309	0.667	0.90	0 053	2.8	0.165					
3		2442	80	1.020	8.376	0.670	0.70	0.056	2.6	0.208					
4		2482	91	1.020	11.721	1.067	1 50	0.136	3 0	0.273					
5	I	2470	88	1.042	13.402	1.179	0.20	0.018	2.4	0,211	52.500	4.620	1 gr.		
6	II	2462	85	1.043	8.796	0.748	0.75	0.064	3.6	0.246	54.348	4 620	1		
7	III	2412	140	1.041	10.052	1.407	0.10	0.014	2.1	0.294	55.556	7.778	1	g 0.5r.	Chlorhydrate d'ammoniaque.
8	IV	2425	164	1.048	9.632	1.580	0.15	0.025	5.0	0 820	65.790	10.790	1	»	
9	V	2400	144	1 054	12.135	1.767	0.10	0.014	3.8	0 547	75.758	10.909	1	»	
10	VI	2361	100	1 068	20.941	2.094	0.15	0.015	5 4	0.540	89.256	8.929	1	»	
11	VII	2353	92	1.055	13.402	1.233	0.10	0 009	4.5	0.414	78.125	7.188	1	»	
12	VIII	2383	180	1.068	15.708	2.714	0.25	0.045	3.2	0.576	108 691	19 654	1		
13	IX	2318	79	1.071	18.428	1.456	0.60	0.048	3.6	0.284	113.640	8.976	1		
14	X	2358	93	1.071	15.498	1.441	0.55	0.051	3.4	0 316	96 194	8.946			
15	XI	2286	211	1.058	18.428	3.888	1.00	0.021	2.0	0.422	62.500	13.188			
16	XII	2267	135	1 042	16.335	2.205	0.60	0.080	1.8	0.251	41.667	5.625			
17	XIII	2247	92	1.043	15.078	1.387	1.00	0.092	1.4	0 129	50.000	4.600			
18	XIV	2261	100	1.035	15.915	1.592	0,60	0.060	2.4	0.240	31.250	3.125			
19	XV	2251	105	1.023	11.728	1.231	0.40	0.042	2.6	0.271	Trace.				
20		2262	71	1.021	10.052	0.714	0.50	0.036	2.0	0.142	0				

EXPÉRIENCE VIII. — *Lapin*.

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	Nacl 0/00	Nacl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2090	103	1 019	7.539	0.777	0.35	0.036	2 2	0.227					
2		2110	120	1 016	8.376	1.005	0 20	0.024	1.8	0 216					
3		2147	128	1.018	7.539	0.965	0.55	0.070	1.8	0.230					
4		2113	114	1.015	7 539	0.860	0.15	0.017	1.6	0.182					
5		2125	112	1.018	10.052	1.126	0.85	0.095	2 3	0.258					
6	I	2120	137	1.037	7.539	1.033	0 65	0.089	2.8	0.384	52.083	6.135	1 gr.		
7	II	2010	108	1 041	10.472	1.152	0.60	0.066	3.2	0.352	69.444	7.639	1		
8	III	2005	176	1.032	10.052	1.769	0.15	0.028	7.8	1.353	50.000	8.800	1	1 gr.	Chlorhydrate d'ammoniaque. Laisse sa ration.
9	IV	1772	120	1.042	11.728	1.407	0.75	0.090	1.6	0.192	52.833	6.250	1	1	» 53 gr. de carotte. » 10 gr. d'avoine.
10	V	1680	78	1.040	12.135	0 946	1.50	0.117	1.7	0 133	49.020	3.824	1	1	
11	VI	1560	16				0.85	0.014	2.6	0.042	35 714	0 571	1	1	

EXPÉRIENCE IX. — *Chien*.

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2054	54	1.030	20 104	1.086	2 50	0.145	13.3	0.729					
2		2000	53	1.036	25.130	1.332	4.70	0 249	11.0	0 583					
3		1940	40	1.042	26.387	1.055	6.20	0.248	12 0	0.480					
4		1906	35	1.048	27.643	0.968	7.75	0.271	10.6	0.371					
5		1900	45	1.041	20.104	0.905	3.80	0 171	10.5	0.473					
6	I	1912	166	1.046	10.052	1.669	1.30	0.216	5 1	0.841	73.529	12.209	1 gr.		
7	II	1773	188	1.057	15.078	2.835	0.95	0.179	3.0	0.564	104.167	19.583	1		
8	III	1754	274	1.044	19.267	5 279	0.65	0.178	6.2	1 699	63.158	17.305	1	1 gr.	Chlorhydrate d'ammoniaque.
9	IV	1722	168	1.042	16.754	2 815	0.10	0.185	3.0	0.504	69.444	11.557	1	1	
10	V	1710	172	1.052	12 565	2.161	1.70	0.120	6.8	1.170	45.455	7.818	1	1	
11	VI	1723	76	1 065	22.617	1.719	2.30	0 175	3.5	0.266	73.529	5.588	1	1	

Si nous comparons la quantité d'urée et de phosphate qui a été éliminée pendant les 2 jours qui précèdent l'injection du chlorhydrate d'ammoniaque et celle des 3 jours qui suivent l'injection, avec celle des 5 jours où le médicament est administré, nous constatons que l'élimination de l'urée reste sensiblement la même tout en présentant une légère augmentation dans les expériences Nos V et VII, et lorsque nous administrons 1 gr. de chlorhydrate d'ammoniaque (expérience VIII) l'élimination de l'urée devient plus considérable.

La quantité de phosphate est manifestement diminuée sauf dans l'expérience No V.

CHAPITRE III

Arsenic.

L'arsenic qui fut recommandé contre le diabète depuis nombre d'années, fut essayé sur une plus grande échelle à la suite des expériences de SAIKOWSKY, qui croit avoir observé que le glycogène disparait du foie sous l'influence de l'acide arsenique (à petites doses), ensuite que les lapins arsenicés, ne présentent plus la glycosurie lorsqu'on les paralyse par le curare ou que l'on pratique sur eux la piqûre du plancher du quatrième ventricule (1).

Ces conclusions devaient évidemment attirer l'attention des cliniciens, qui étaient alors, comme ils le sont encore aujourd'hui, désarmés vis-à-vis de cette affection.

Malheureusement l'efficacité de l'arsenic s'est montrée au moins inconstante, si pas nulle comme l'affirme certains auteurs. D'autre part il est assez étonnant, vu l'intérêt pratique si important, que les expériences de SAIKOWSKY n'aient pas été controlées davantage. En effet nous avons trouvé dans la littérature médicale que les travaux de QUINQUAUD (2) et de MASOIN (3).

QUINQUAUD reprit une partie des expériences de SAIKOWSKY, mais expérimenta sur les chiens ; il soumit ces animaux pendant plusieurs jours à l'intoxication par l'arsenic et administrait en injection sous-cutanée de fortes doses d'arseniate de soude, au point que l'on voyait survenir bientôt chez ces chiens une diminution en poids, des vomissements et la diarrhée.

---

(1) SAIKOWSKY : Centralblatt für die medecinischen Wissenschaften, 1855, S. 769.

(2) QUINQUAUD : Comptes rendus des scéances et mémoires de la société de biologie, 1882, p. 535.

(3) E. MASOIN : Revue médicale de Louvain, 1884, p. 97.

Après 7 ou 8 jours de l'administration de ces fortes doses d'arsenic, QUINQUAUD pratiqua la piqûre du plancher du quatrième ventricule. Contrairement aux observations de SAIKOWSKY et malgré l'intoxication plus marquée, il vit survenir la glycosurie, mais à un degré moindre que chez les animaux non intoxiqués : ainsi un chien non intoxiqué élimina 10,909 gr. de sucre en 24 heures, tandis qu'un chien du même poids, mais auquel il avait administré de l'arsenic, n'élimina que 0,175 gr. de sucre.

Il affirme que ces résultats présentent une régularité presque mathématique chez les animaux. Les essais faits dans le diabète humain. mais avec des doses plus petites, donnèrent des résultats moins marqués et moins constants.

M. le professeur MASOIN étudia l'action de l'acide arsénieux dans la glycosurie curarique. Il se plaça dans des conditions plus favorables pour rechercher l'efficacité de l'action de l'arsenic. En effet, il ne soumit pas ses animaux, comme SAIKOWSKY, pendant plusieurs jours à l'avance à l'intoxication par le curare et ne donna pas comme QUINQUAUD des doses considérables d'arsenic : M. MASOIN administra à l'intérieur des doses médicinales et les augmenta journellement. De ce mémoire il découle, que pour voir survenir une diminution marquée ou la cessation complète de la glycosurie, il faut administrer des doses d'acide arsénieux variant entre 12 et 19 milligr. en 4 jours.

L'arsenic aurait donc une influence heureuse dans le diabète d'origine hépatique.

G. SÉE et GLEY ont employé la glycosurie phlorhizique comme pierre de touche pour rechercher l'efficacité de l'arsenic; sans donner des explications sur leurs expériences ils disent simplement que l'arsenic n'a pas d'influence sur la glycosurie phorhizique (1).

Après avoir indiqué ainsi sommairement l'état de la question, jetons un coup d'œil sur nos propres expériences (X et XI) où nous avons administré l'arsenic en injection sous forme de la liqueur de FOWLER, à la même dose que MASOIN, c'est-à-dire 8 gouttes de la liqueur, qui correspondent à 4 milligr. d'acide arsénieux. Au cours de la glycosurie déterminée par l'injection journalière de 1 gr. de phlorhizine et cela pendant 9 jours, nous avons pratiqué du 3e au 7e jour l'injection quotidienne de la quantité indiquée de FOWLER. Ni dans l'une ni dans l'autre de ces expériences, cette injection d'arsenic n'a empêché le ‰ ni la quantité de sucre éliminé par jour d'augmenter.

(1) Loc. cit., p. 86.

EXPÉRIENCE X. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2400	33	1.020	8.376	0.276	0.65	0.021	2 5	0.083					
2		2390	46	1.016	7.539	0.347	0.30	0.014	2.8	0.129					
3		2450	51	1.019	3.333	0.170	0.55	0.028	2 4	0.122					
4		2450	47	1.018	7 539	0.354	0.35	0.016	1.8	0.185					
5		2447	25	1.022	9.632	0.241	0.40	0.010	2.3	0 058					
6	I	2459	101	1.025	7.539	1.761	0.30	0 030	2.0	0.202	25.000	2.525	1 gr.		
7	II	2458	72	1.030	9.215	0.663	0.45	0.032	2.2	0.158	37.313	2.687	1		
8	III	2467	53	1.048	12.565	0.666	0.20	0.011	1.9	0.101	62.500	3.313	1	10 gtts	Liqueur de Fowler.
9	IV	2500	84	1.057	11.052	0.844	0.60	0.050	1.4	0.118	71.717	6.024	1	10	
10	V	2547	97	1.045	13.822	1.341	0.75	0.073	1.1	0.107	62.500	6.063	1	10	
11	VI	2548	177	1.044	9.216	1 631	0.50	0.069	1.0	0.177	50.995	9.020	1	10	
12	VII	2480	125	1.047	16.754	2.094	1.00	0.125	3.0	0.375	78.125	9.777	1	10	
13	VIII	2479	73	1.036	10.052	0.734	1.00	0.073	0.8	0.058	49.020	3.578	1		
14	IX	2452	140	1.038	15.078	0.111	1.50	0.224	1.4	0.196	54.138	7.609	1		
15	X	2410	162	1.057	17.591	2.850	0.90	0.146	3.0	0,486	83.333	13.500			
16	XI	2438	75	1.044	20.104	1.508	1.10	0 033	2.9	0,218	52.803	0.288			
17	XII	2391	23	1.030	33.506	0.771	1.80	0.041	2.4	0,055	12.500	2.875			
18	XIII	2277	12	—	31.413	0.377	0.25	0.003	1.5	0,018	Trace				
19		2251	30	1.024	27.643	0.829	2.25	0.068	2.2	0,066	0				

EXPÉRIENCE XI. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2570	73	1.015	10.472	0.764	0.80	0 058	2.2	0.161					
2		2568	160	1.014	10.052	1.608	0.25	0.040	1.4	•324					
3		2572	100	1.017	9.205	0 921	0.40	0.040	2.0	0.200					
4		2552	68	1.017	10.889	0.740	0.25	0.017	1.0	0 068					
5		2610	85	1 021	14.658	1.246	0.35	0.030	2.4	0.204					
6	I	2660	66	1 025	10.052	0.663	0.15	0.010	1.8	0.119	32.727	1.500	1 gr.		
7	II	2700	81	1.031	8.376	0.678	0.30	0.024	1.9	0.154	30.120	2.440	1		
8	III	2618	180	1 036	7.959	1.433	0.25	0.045	1.4	0.252	30 462	6 923	1	10 g^{tts}	Liqueur de Fowler.
9	IV	2648	115	1.052	10.889	1.252	0.65	0.075	1.5	0.173	63.158	7.263	1	10	
10	V	2650	61	1.050	13.402	0.818	0.55	0.034	1 0	0.061	83.333	5.083	1	10	
11	VI	2652	157	1.054	10.889	1 711	0.55	0 086	1.0	0.157	78 125	12.265	1	10	
12	VII	2642	136	1.055	12.985	1.766	0.40	0.054	1.0	0.136	75.753	10.303	1	10	
13	VIII	2646	90	1.051	22.617	1.996	0.65	0.059	1.5	0.135	76.758	6.818	1		
14	IX	2648	250	1.048	17.591	4.398	1.40	0.350	4.6	1.150	50.000	12.500	1		
15	X	2622	160	1.060	18.847	3.016	1.30	0.208	2.3	0.368	71.428	11.428			
16	XI	2620	58	1.055	15.915	0 923	1.30	0.075	4.4	0.255	56.518	3.278			
17	XII	2623	70	1.035	19.267	1.349	1.00	0.070	0.8	0.056	63.158	4.420			
18	XIII	2620	188	1.030	12.565	2.362	1.25	0.047	1.0	0.188	50.000	9.400			
19	XIV	2680	124	1.036	15.078	1.870	1.30	0.161	3.2	0.397	41.983	5.206			
20	XV	2573	200	1.035	—	—	0.60	0 120	3.0	0.600	26.211	5.242			
21	XVI	2638	161	1.028	11.728	1.888	0.30	0 048	3.0	0.480	Trace				
22		2635	68	1.020	12.565	0 854	0.75	0.051	2.5	0.170	0				

Le jour qui suit la cessation de l'injection de la liqueur de Fowler les deux lapins éliminent une quantité moindre de sucre que les jours qui précèdent. Il semble résulter de ces expériences que l'arsenic, loin d'avoir une influence favorable sur la glycosurie produite par la phlorhizine, l'augmente au contraire. Ce résultat est donc en contradiction avec celui signalé pour la glycosurie curarique et pour la piqûre du plancher du quatrième ventricule. En admettant que les faits d'observation soient exacts de part et d'autre, cela démontrerait au moins que le mécanisme de la glycosurie est différent dans l'un et dans l'autre cas, puisque l'influence de l'arsenic est inverse; ces résultats ne nous étonnent pas d'ailleurs puisque Minkowsky et Thiel (1) et Pick (2) ont démontré : les premiers, que la glycosurie phlorhizique se produisait encore chez les animaux (oies) auxquels on avait extirpé le foie; le second la vit encore apparaître, et même, dit-il, durer plus longtemps, lorsqu'il injectait de l'acide sulfurique dilué dans le canal cholédoque; chez l'homme enfin, Masoin conseille l'emploi de l'arsenic seulement dans le diabète d'origine hépatique, parce que là il peut produire de bons effets.

Si nous comparons les 2 jours qui précèdent et les 3 jours qui suivent l'injection de la liqueur de Fowler avec les 5 jours où cette substance fut administrée, nous constatons qu'il y a une diminution manifeste de l'élimination de l'urée, des phosphates et des chlorures; et, fait remarquable, c'est que le deuxième et le troisième jour après l'administration de l'arsenic, nous voyons dans les deux expériences l'animal éliminer une quantité très considérable d'urée, de phosphates et de chlorures.

CHAPITRE IV.

Bromure de potassium.

Comme Lancereaux vient de l'établir au congrès de Lyon tenu en octobre 1894, les théories si nombreuses sur l'étiologie du diabète peuvent se ramener à quatre théories principales qui sont : l'intestinale, l'hépatique, la nerveuse, et enfin la pancréatique.

Le traitement du diabète d'origine nerveuse compte à son actif les médicaments nervins à la tête desquels figure le bromure de potassium.

(1) O. Minkowsky und A. Thiel : *Ueber experimentelle Glycosurie bei Vogeln.* Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharm. 1887, Bd. XXIII, S. 142.

(2) Pick : *Ueber die Beziehungen der Leber zum Kohlenhydratstoffwechsel.* Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharm. 1894, Bd. XXXIII. S. 305.

G. SÉE et GLEY ont tâché de donner une base expérimentale à ce traitement du diabète et à cet effet ils l'ont essayé dans la glycosurie phlorhizique et tirent la conclusion suivante de leurs expériences :

L'administration du bromure de potassium a amené une légère diminution du glycose. Chez une chienne recevant 1 gr. de bromure de potassium par jour la moyenne quotidienne de sucre tomba de 12 à 10 gr. (1).

Nous avons repris ces expériences chez le chien ainsi que chez le lapin.

Le bromure fut administré en injection sous-cutanée à la dose de 1 gr. par jour, dissous dans 5 cc. d'eau distillée. Cette dose journalière de bromure fut mortelle pour la plupart de nos animaux qui succombèrent en présentant des convulsions épileptiformes (lapins), tantôt au 2e jour tantôt plus tard. Les résultats obtenus chez de tels animaux ne permettent pas de nous prononcer sur l'action antiglycosurique.

Nous donnons ici les tableaux de deux de nos animaux qui ont traversé la période d'expérimentation et ne sont morts que plus tard; un seul a parfaitement supporté l'injection du bromure doublée de celle de la phlorhizine. Examinons d'abord l'élimination de sucre chez le lapin de l'expérience XII, qui mourut le troisième jour après la cessation de l'administration du bromure. Nous voyons que la quantité de sucre est assez élevée pendant les 3 premiers jours de l'injection du bromure et cela, malgré l'inappétence relative; une diminution absolue de sucre existe seulement du quatrième au cinquième jour, mais elle accompagne une diminution notable de la quantité d'urine. D'après cette expérience on pourrait conclure tout au plus à l'apparition d'une légère diminution de la glycosurie sous l'influence de cette dose élevée de bromure de potassium.

Les deux autres lapins (expériences XIII et XIV) qui se trouvent dans des conditions expérimentales meilleures, loin de présenter une diminution relative ou absolue, éliminent plutôt une quantité plus considérable de sucre pendant les cinq jours d'injection de bromure, de sorte que nous sommes amené par la force des faits à conclure que chez le lapin en état de glycosurie phlorhizique normale, il ne survient ni de diminution pour o/oo, ni de diminution de la quantité journalière, contrairement aux observations de G. SÉE et GLEY chez le chien, confirmées par les nôtres (expérience XVI), lorsque nous administrons le bromure à la dose journalière de 1 gr.

(1) Loc. cit., p. 86.

EXPÉRIENCE XII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE $^0/_{00}$	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 $^0/_{00}$	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl $^0/_{00}$	NaCl PAR JOUR	SUCRE $^0/_{00}$	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2200	163	1.018	10 260	1.638	0 35	0.057	1.6	0.261					
2		2180	128	1.020	13.402	1.715	0.50	0.064	1.6	0.205					
3		2172	150	1.020	11.728	1.739	0.40	0.060	1.3	0.195					
4		2173	139	1.020	11.728	1.640	0 45	0.065	1.8	0 250					
5		2167	161	1.019	10.889	1.753	0.55	0 089	1.7	0.274					
6	I	2120	118	1.033	12.135	1.432	0.60	0.061	2.7	0.322	39.683	4.883	1 gr.		
7	II	2012	30	1.029	15.078	0.452	0.80	0.024	1.1	0.033	25.000	0.750	1		
8	III	2062	142	1.043	18 428	2.617	0.40	0 056	5.2	0.658	39.063	5.547	1	1 gr.	Brom. de potassium. Laisse 40 gr. avoine.
9	IV	2025	102	1 043	26.806	2.717	0.70	0.072	3.8	0.389	56.518	5.793	1	1	» 43 » carottes. » 41 » avoine.
10	V	2080	103	1.043	26.806	2.748	0.70	0 072	3.8	0.390	56.518	5.793	1	1	» 72 » carottes. » 50 » avoine.
11	VI	1930	59	1.040	25.130	1.483	0.70	0.041	1.6	0.094	39.683	2.341	1	1	» 37 » avoine.
12	VII	1940	32	1.041	18.428	0.520	1.1	0.035	4.4	0.141	54 348	1.739	1	1	» 60 » carottes.
13	VIII	1978	92	1.045	28.450	2.617	0 9	0.083	1.4	0.129	56.518	5.200	1		» 108 » carottes. » 73 » avoine.
14	IX	1912	139	1.047	21.780	3.027	2.4	0.334	3.4	0.612	62.500	8.688	1		» sa ration. Mort.

EXPÉRIENCE XIII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE °/₀₀	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 °/₀₀	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl °/₀₀	NaCl PAR JOUR	SUCRE °/₀₀	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		3090	212	1018	10.889	2.336	1.0	0.212	1.3	0.276					
2		2870	147	1018	12.935	1 909	0.7	0.103	1.0	0.147					
3		2825	87	1022	17.591	1.530	0.8	0.070	3.6	0.313					
4		2900	63	1020	—	—	1 0	0.063	1.4	0.088					
5		2952	83	1016	10.472	0 869	0.2	0.017	1.4	0.116					
6		3020	210	1020	10 889	2.330	0.2	0.042	2.0	0 420					
7	I	2848	164	1035	15.078	2.473	0.4	0.066	4.0	0.656	41.667	6.833	1 gr.		
8	II	2763	200	1046	3.402	2.680	0.2	0.040	4.4	0.880	89.286	17.857	1		
9	III	2682	107	1040	13.822	1.479	0.4	0.043	1.6	0.171	78.125	8.359	1	1 gr.	Bromure de potassium.
10	IV	2680	116	—	17.591	2.041	0.4	0.046	2.0	0.232	75.758	8 864	1	1	
11	V	2702	161	1063	19.267	1 175	1.0	0.161	1.5	0.242	89.207	14.362	1	1	
12	VI	2632	162	1038	12.565	2.036	0.25	0.041	3.0	0.486	33.333	13.500	1	1	
13	VII	2690	176	1051	14.241	2.506	0.04	0.070	4.0	0.704	73.529	13.041	1	1	
14	VIII	2660	58	1064	12.985	1.454	0.6	0.035	5.2	0.302	100.000	5.800	1		
15	IX	2644	140	1043	20.941	2.932	1.0	0.140	5.0	0.700	50,000	7.000	1		
16	X	2564	70	1060	35.182	2.463	2.05	0.144	2.2	0.154	92.593	6 482			
17	XI	2555	113	1028	33 506	3.686	0.6	0.067	2.0	0 226	12.500	1.413			Laisse 24 gr. carottes. » 30 » avoine.
18	XII	2458	143	1029	21 361	3.065	0.25	0.036	4.8	0.686	20.833	2.989			» 82 » carottes. » 36 » avoine.
19	XIII	2400	144	1029	21.361	3 066	0.25	0.036	4.8	0.686	20.883	2.989			» 125 » carottes. » 30 » avoine. Mort.

EXPÉRIENCE XIV. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2597	91	1.023	11.728	1.067	0.65	0.059	2.6	0 236					
2		2620	140	1.023	12.565	1.759	0.80	0.112	1 8	0.252					
3		2563	109	1.020	12.565	1.370	0.55	0.060	1.6	0 175					
4		2550	95	1 020	13.402	1.263	0.45	0.043	1.4	0.135					
5		2567	116	1.021	12.565	1.458	0.70	0 081	1.6	0.186					
6	I	2572	112	1 032	11.728	1.314	0.70	0.078	2.8	0.314	38.462	4.308	1 gr.		
7	II	2543	108	1.035	11.728	1.267	0.60	0.065	2.4	0.259	45.465	4.920	1		
8	III	2572	100	1.044	13.822	1.382	1.00	0.100	2.6	0.260	62.500	6.250	1	1 gr.	Bromure de potassium.
9	IV	2623	52	1.047	10.889	0.893	0.75	0.062	1.4	0.073	52.183	4.270	1	1	
10	V	2620	152	1.059	15.915	2.419	0.90	0.137	1.7	0.258	64.103	9.784	1	1	
11	VI	2624	92	1.058	20.104	1.450	0.75	0.069	1.4	0.129	58.140	5.349	1	1	
12	VII	2617	140	1.049	20.104	2.815	1.00	0.140	1.3	0.182	53.191	7 447	1	1	
13	VIII	2600	80	1.040	15.078	1.206	0.50	0.040	1.2	0.096	59.524	4.762	1		
14	IX	2570	65	1.030	20.104	1.307	1.85	0 120	1.5	0.098	31.500	2.008	1		
15	X	2567	157	1.030	15.078	2.367	0.85	0.133	1.2	0.188	13 444	2 111			
16	XI	2527	96	1.029	13.402	2.027	1.20	0.115	1.7	0.163	12.500	1.200			
17	XII	2491	87	1.022	16 754	1.458	1.00	0.087	2.2	0.191	12.500	1.086			
18	XIII	2453	140	1.023	8.356	1.173	0.55	0.077	2.0	0.280	8.333	1.167			
19		2409	73	1.021	12.565	0.917	0.60	0.055	1.4	0.102	0				

EXPÉRIENCE XV. — *Chien.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		3150	85	1.046	23.506	1.998	5.0	0.410	12.0	0.984					
2		3160	75	1.043	26.806	2 000	5.0	0 375	10.0	0.750					
3		3175	133	1.025	18.428	2 451	1 6	0.215	8.4	1.119					
4		3050	81	1.049	41.465	3.359	5.0	0.405	15.0	1.215					
5		3064	60	1.046	25.130	1.508	4.8	0.288	13.2	0.792					
6	I	3070	206	1.047	13.822	2 847	1.80	0.371	5.2	1.071	71.428	14.714	1/2 gr.		
7	II	3000	256	1.052	14.241	3.646	0.25	0.064	4.0	1.024	89.286	22.857	1/2		
8	III	3020	294	1.045	13.402	3.941	1.50	0.341	4.3	1.264	65.790	19.342	1/2	0.5 gr.	Bromure de potassium.
9	IV	3050	270	1.045	11.728	3.167	1.20	0.324	3.9	1.053	60.995	16.468	1/2	»	
10	V	3020	377	1.050	8.376	3.178	0.25	0.094	4.6	1.934	65.790	24.803	1/2	»	
11	VI	2985	322	1.043	9 215	2 967	0 35	0,113	5.0	1.610	59.524	18.167	1/2	»	
12	VII	2850	341	1.041	10.889	3.712	0.30	0.102	4.4	1.500	62.500	21.313	1/2	»	
13	VIII	2900	392	1.036	9.215	3.612	0.20	0.078	3.4	1.333	62.500	24.500	1/2		
14	IX	3000	306	1.048	10.889	3.332	0.40	0.122	3.6	1.162	96.194	29.435	1/2		
15	X	2900	290	1.045	14.241	4 130	0.20	0.058	3.0	0.870	67.568	19.595			
16	XI	2980	308	1.038	12 565	3.882	0.35	0 108	3.0	0.924	45.455	14.000			
17	XII	3100	206	1.040	15 078	3.106	1.50	0.309	6.6	1.360	43.860	9.039			
18	XIII	3166	81	1.033	18.428	1 462	0 90	0.073	8 0	0.648	Trace				
19		3224	40	1.036	20.941	3.838	1.4	0.056	7.4	0.296					

EXPÉRIENCE XVI. — *Chien.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2525	23	1.040	32.669	0.751	5.60	0.129	15.6	0.358					
2		2450	31	1.034	25.130	0 779	4.25	0.132	10.7	0.332					
3		2363	43	1.040	25.130	1.081	5.6	0.241	17.6	0.757					
4	I	2305	127	1.058	17.590	2.320	1.1	0 140	6.4	0.413	83.333	10.583	1 gr.		
5	II	2360	170	1.066	20.104	3.418	0.8	0 136	3.2	0.544	49.048	20.238	1		
6	III	2300	181	1.058	22.617	4.094	1.75	0.317	4.2	0.760	52 593	16.759	1	1 gr.	Bromure de potassium.
7	IV	2250	165	1.065	25.130	3.916	0.8	0.132	5 4	0.891	78.125	12.897	1	1	
8	V	2150	181	1 055	18 428	3.335	0.9	0.163	6.6	1.195	62.500	11.313	1	1	
9	VI	2240	179	1 074	29.156	5 219	1.0	0.179	3.4	0.608	75.758	13.542	1	1	
10	VII	2240	137	1.067	26.387	3.615	1.1	0.151	6 0	0 822	60 995	8.356	1	1	
11	VIII	2160	108	1.082	26.387	2.850	1.5	0.162	2.8	0.302	113.640	12.273	1		Laisse 82 gr. de pain.
12	IX	2220	83	1.042	30.993	2.572	1.1	0.091	1 8	0.149	104.169	8.646	1		» sa ration. Mort.

Mais l'influence du bromure est bien moins marquée chez le chien lorsque nous n'administrons que 50 centigr., et cela en deux fois, c'est-à-dire 25 centigr. le matin et 25 centigr. le soir (expérience XV).

CHAPITRE V.

Glycérine.

Pour démontrer que la glycérine arrête le pouvoir saccharifiant dans l'organisme vivant, Luchsinger injecta 30 cc. d'une solution à 40 o/o de glycérine à différents lapins; il dit avoir constaté chez ces animaux des traces de glycogène dans le foie, mais absence complète de sucre dans cet organe et dans le sang. Les urines éliminées une heure après l'injection de la glycérine renfermaient une forte quantité de sang mais il ne put davantage y démontrer la présence de sucre (1).

Il examina ensuite si la glycérine injectée à ces doses avait une action sur la glycosurie curarique et sur celle obtenue par la piqûre du plancher et signale : qu'il est impossible de déterminer l'apparition du sucre dans l'urine des animaux ainsi intoxiqués.

A cet effet, l'urine albumineuse après avoir été légèrement acidifiée par l'acide acétique fut soumise à l'ébullition et ensuite neutralisée par l'acétate de soude pour précipiter toute l'abumine qu'elle renfermait : il ne put jamais y déceler de traces de sucre.

Il institua enfin une contre-expérience en injectant la glycérine après production de la glycosurie par un des moyens précités et vit le sucre diminuer et même disparaître complètement.

Eckhard refit les expériences de Luchsinger en ce qui concerne la piqûre du plancher du quatrième ventricule et trouva contrairement à cet auteur, tout en se plaçant dans les mêmes circonstances, une élimination de sucre chez les animaux injectés avec la glycérine (2).

A quoi peuvent être dues ces contradictions à propos de faits aussi accessibles à l'observation ?

Quoi qu'il en soit de ces résultats expérimentaux, la glycérine a été fréquemment essayée dans le diabète humain.

Comme Lépine et Barral ont démontré que le pouvoir saccharifiant du sang est augmenté dans la glycosurie phlorhizique (3), nous avons

(1) Luchsinger : Pflüger's Archiv; 1875, B[d] XI, S. 502.

(2) C. Eckhard : Centralblatt für die medic. Wissenschaften ; 1876. S. 273.

(3) R. Lépine & Barral : *Sur les variations des pouvoirs glycolytique et saccharifiant du sang dans l'hyperglycémie asphyxique, dans le diabète phlorhidzique et dans le diabète de l'homme, et sur la localisation du ferment saccharifiant dans le sérum ;* Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, 1891, t. CXIII, p. 1014.

été amené à étudier l'action de la glycérine dans le diabète phlorhizique. Nous l'avons d'abord administrée, à la même dose que LUCHSINGER, à un lapin soumis depuis deux jours à l'action glycosurique de la phlorhizine (expérience XVII). Deux heures après l'administration de la glycérine, il y avait une hémoglobinurie notable. L'animal élimina au bout de 24 heures 235 cc. d'urine; la quantité relative et absolue de sucre a diminué d'une façon très marquée.

Le lendemain, ce lapin fut encore injecté avec la même dose de glycérine et de phlorhizine : l'urine éliminée pendant les 24 heures suivantes ne renfermait plus que des traces de sucre. Le 3e jour nous administrons seulement 1 gr. de phlorhizine : l'animal mourut dans le courant de la journée et l'urine recueillie dans la vessie ne renfermait plus trace de sucre.

Comme nous avions vu survenir cette forte hémoglobinurie et que l'animal succomba, nous avons essayé dans d'autres expériences des doses de plus en plus petites de glycérine; c'est ainsi que le lapin de l'expérience XVIII n'a plus été injecté qu'avec 5 cc. de la solution. Nous voyons que le premier jour il y a une diminution légère du o/oo et que le second jour la diminution s'accentue; mais les jours suivants elle augmente légèrement sans atteindre toutefois le chiffre des jours qui précèdent l'injection de la glycérine. Mais dès que nous cessons l'administration de ce médicament et que l'animal n'est plus soumis qu'à l'action de la phlorhizine, le o/oo augmente.

Ce lapin élimina pendant les deux premiers jours qu'il fut injecté avec la glycérine une quantité de sucre à peu près égale à celle de la glycosurie phlorhizique, tandis qu'à partir du 3e jour au 5e jour la quantité de sucre baisse manifestement et remonte notablement les jours suivants où nous n'injectons plus que la phlorhizine.

Un point sur lequel nous devons attirer l'attention c'est que cet animal ne présenta pas d'hémoglobinurie, nous n'avons pu du moins déceler la présence de l'hémoglobine à l'aide de la réaction de la teinture de gaïac. La coloration de l'urine était tout au plus un peu plus foncée pendant les 3 premiers jours. Mais si l'urine ne contient plus d'hémoglobine elle renferme manifestement de l'albumine.

Au microscope, nous n'avons trouvé dans l'urine centrifugée aucun élément cellulaire. Attendu que cet animal avait encore présenté de l'albuminurie malgré la dose moins élevée de glycérine administrée, nous n'avons plus injecté au lapin de l'expérience XIX que 1 cc. de la solution susdite. Ici l'albuminurie ne survint plus; d'autre part nous constatons encore une diminution relative et absolue du sucre. Cette expé-

EXPÉRIENCE XVII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE °/oo	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 °/oo	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl °/oo	NaCl PAR JOUR	SUCRE °/oo	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2238	83	1.022	25 130	2.086	0.50	0.042	3.2	0.266					
2		2250	78	1.024	14.658	1.143	0.30	0.023	1.8	0.140					
3		2239	87	1.025	17.596	1.425	0.25	0.020	2.2	0.178					
4		2273	99	1.023	12.565	1.244	0.20	0.020	2.0	0.198					
5		2225	86	1.021	62.566	1.093	0.15	0.013	2.4	0.209					
6	I	2289	205	1.025	7.539	1.545	0.10	0.021	2.3	0.472	20.833	4.271	1 gr.		
7	II	2200	144	1.041	10.052	1.447	0.10	0.014	4.0	0.576	43.103	6.207	1		
8	III	2063	235	1.031	8.376	1.968	0.05	0.012	3.0	0.705	12.500	2.938	1	30 cc.	Glycérine 40 o/o. Laisse sa ration.
9	IV	1900	33	1.023	26.806	0.885	0.05	0.002	2.4	0.079	Trace.	—	1	»	»
10		Urine de la vessie.									0		1		

EXPÉRIENCE XVIII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE °/₀₀	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 °/₀₀	P_2O_5 PAR JOUR	Nacl °/₀₀	Nacl PAR JOUR	SUCRE °/₀₀	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2240	61	1.018	7.539	0.460	0.15	0.009	2.8	0.171					
2		2208	93	1.020	10.884	1.013	0.20	0.019	4.0	0 372					
3		2210	101	1.018	7.959	0.804	0.25	0.025	2.9	0.293					
4		2212	67	1.019	8.376	0.561	0.20	0.013	2.9	0.194					
5	I	2203	114	1.032	7.959	0.967	0.20	0.023	2.8	0.319	31.500	3.581	1 gr.		
6	II	2192	97	1.043	8.376	0.812	0.15	0 015	2.0	0.914	60.995	5.917	1		
7	III	2200	100	1.042	7.539	0.754	0.30	0.030	2.0	0.200	56.518	5.652	1	5 cc.	De la sol. de glycérine.
8	IV	2220	163	1.034	10.052	1.638	0.30	0.049	2.4	0.391	35.714	5.821	1	5	
9	V	2222	87	1.050	12.985	1.130	1.30	0.113	2.2	0.191	39.683	3.452	1	5	
10	VI	2215	63	1.055	15.754	1.056	0.90	0.057	2.2	0.139	43.103	2.715	1	5	
11	VII	2210	83	1.056	15.078	1.286	1.20	0.100	3.6	0 299	48.115	3.993	1	5	
12	VIII	2246	76	1.063	16.754	1.273	1.00	0.076	3.2	0.243	69.444	5.278	1		
13	IX	2246	89	1 061	16.335	1.454	0.80	0.071	1.6	0.142	59.524	5.297	1		
14	X	2297	100	1.053	11.728	1.290	0.55	0.061	1.2	0.132	69.444	7.639			
15	XI	2300	104	1.042	10.889	1.132	0 4	0.041	2.2	5.229	50.000	5.200			
16	XII	2278	33	1.046	10.889	0.359	0.4	0.012	3.2	0.170	62.500	2.063			
17	XIII	2272	131	1.035	12.565	1.636	0.8	0.105	3.0	0.393	39.063	5.127			
18	XIV	2251	53	1.034	14.241	0.755	0.9	0.048	4.6	0.244	31.250	1.656			

EXPÉRIENCE XIX. — *Lapin.*

DATES	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2460	104	1.020	8.376	0.871	1.0	0.104	2.6	0.270					
2		2406	68	1.019	11.728	0.797	0.4	0.027	4.3	0.292					
3	I	2462	123	1.045	15.498	1.906	0.8	0 031	3.8	0.305	59 524	4.940	1 gr.		
4	II	2374	70	1.050	13 402	0.938	0.4	0.028	2.6	0.182	62 500	4.375	1		
5	III	2272	110	1.058	42.721	4.699	3.0	0.330	2.7	0.297	41.667	4.583	1	1 cc.	Laisse sa ration.
6	IV	2109	63	1.067	50.260	3.166	3.1	0.195	2.0	0.126	50.000	3.150	1	1	Laisse 84 gr. carottes. » 50 » avoine.
7	V	2032	73	1.076	52.772	3.852	2.7	0.197	3.4	0.248	58.140	4.244	1	1	» 50 » avoine. » 108 » carottes.
8	VI	1950	44	1.075	45.234	1.980	1.6	0.070	2.6	0.114	52.083	2.092	1	1	» 98 » carottes. » 50 » avoine.
9	VII	1920	47	1.079	42.721	2.008	1.2	0.056	2.0	0.096	50.000	2.350	1	1	» 98 » carottes. » 42 » avoine.
10	VIII	1938	40	1 053	30.993	0.840	1.1	0.044	2.0	0.080	83.333	3.333	1		» 38 » avoine.
11	IX	1968	44	1.048	21.780	0 958	1.3	0.057	5.0	0.220	80 645	3.548	1		» 32 » avoine.
12	X	1986	39	1 045	20.104	0.784	1.0	0.039	2.4	0.083	46.259	1.804			» 28 » carottes. » 16 » avoine.
13	XI	1962	44	1.050	23.454	0.592	2.0	0.088	2.0	0.088	54.348	2.391			
14		1950	33	1.046	20.104	0.667	1.1	0.036	3.0	0.099	49.020	1.618			

rience serait démonstrative en ce qui concerne l'action antiglycosurique de la glycérine lors de l'intoxication par la phlorhizine et cela, en dehors d'une altération sanguine, résultant du remède et suffisante pour provoquer l'hémoglobinurie ou l'albuminurie. Seulement le lapin, contrairement à celui de l'expérience précitée, qui avait été injecté avec 5 cc. de la solution de glycérine, a présenté de l'inappétence du 1r au 5e jour de l'injection de la glycérine.

Comme nous n'avons encore pu répéter cette expérience, nous devons conclure en disant que la glycérine, injectée à dose relativement élevée est mortelle, qu'alors elle diminue ou supprime même la glycosurie phlorhizique et qu'à dose relativement minime elle détermine encore peut-être une diminution de la glycosurie.

CHAPITRE VI.

Salicylate de soude.

L'hérédité joue un grand rôle dans l'apparition du diabète humain, mais souvent on voit aussi des enfants de diabétiques devenir goutteux et vice-versa les goutteux donner naissance à des diabétiques. Ces maladies reconnaissent donc jusqu'à un certain point une même dyscrasie. Or, le salicylate de soude, donnant de bons résultats dans la goutte, certains cliniciens ont conseillé son emploi dans le diabète humain et prétendent en avoir obtenu des effets marqués.

En nous basant sur ces données, nous l'avons essayé dans le diabète phlorhizique et nous l'avons administré à la dose de 1 gr. par jour dissous dans 10 cc. d'eau distillée.

Nous constatons dans l'expérience XX que le o/oo de sucre ne varie pas beaucoup tandis que la quantité de sucre éliminée par jour diminue d'une façon assez marquée; mais la quantité absolue et relative du sucre monte dès que nous cessons l'administration du salicylate de soude.

Enfin, il y a une diminution de l'élimination de l'urine; celle-ci est très trouble et en même temps il y a une légère augmentation de l'élimination de l'azote, des phosphates et des chlorures.

Le lapin de l'expérience XXI mourut à la suite de l'injection de 5 grs. de salicylate de soude, après avoir présenté une diminution manifeste de l'élimination absolue et relative de sucre. Il se produit une légère polyurie et une augmentation de l'azote, des phosphates et des chlorures.

Le salicylate de soude à dose massive seulement paraît donc diminuer chez le lapin l'action glycosurique de la phlorhizine.

EXPÉRIENCE XX. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NCal PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2425	58	1.022	21.780	1.263	0.80	0.046	1.6	0.092					
2		2408	56	1.021	11.728	0.657	0.20	0.011	3.8	0.213					
3		2430	92	1.024	11.728	1.079	0.45	0.041	2.9	0.267					
4		2412	137	1.020	7.539	1 033	0.35	0 048	3.2	0.437					
5		2420	120	1.020	8.376	1.005	0.15	0.018	2.5	0.300					
6	I	2388	101	1.039	9.215	0.931	0.10	0.010	3.6	0.364	50.050	5.050	1 gr.		
7	II	2357	164	1.034	7.959	1.307	0.10	0.016	3.5	0 574	40.983	6.726	1		
8	III	2287	83	1.035	12.565	1.043	0.30	0.025	2.6	0 216	45.455	3.763	1	1 gr.	Salicylate de soude.
9	IV	2324	60	1.056	17.591	1.055	0.40	0.024	2.0	0.120	59.524	3.571	1	»	
10	V	2368	83	1.062	20.941	1.738	0 15	0 012	3.2	0.264	55 556	4.611	1	»	
11	VI	2340	56	1 061	16.754	0.938	1.25	0.070	2.0	0.112	62.500	3.500	1	»	
12	VII	2350	134	1.048	16.754	2.245	1.00	0.134	2.0	0.268	37.838	5.070	1	»	
13	VIII	2325	95	1.046	17.591	1.671	0.75	0.071	3.0	0.285	50.000	4.750	1		
14	IX	2279	75	1.056	32.669	2.450	1.45	0.108	3.4	0.255	96.194	7.215	1		
15	X	2215	47	1.064	47.747	2.244	0.70	0.033	4.4	0.202	96.194	4.521			
16	XI	2228	40	1.060	27.223	1.089	1.50	0.060	4.4	0.176	89 286	3.571			
17	XII	2300	76	1.055	17.591	1.387	0.90	0.068	3.0	0.228	80.645	6.129			
18	XIII	2288	117	1.052	13.402	1.568	0.70	0.078	2.0	0.234	75.758	8.864			
19	XIV	2300	145	1.037	9.632	1.389	0.45	0.065	1.2	0.174	37.838	5.487			
20	XV	2260	108	1.058	10.052	1.085	0.80	0.086	2.5	0,270	54.348	5.870			
21	XVI	2280	98	1 049	12.985	1.243	0.80	0 078	2.4	0.235	48.115	4.705			
22	XVII	2300	41	1.038	11.728	0.451	1.00	0.041	4.0	0.164	32.893	1.349			
23	XVIII	2320	76	1.032	10.052	0.764	1.00	0.076	5.0	0.380	25.000	1.900			
24	XIX	2281	63	1.023	8.376	0.527	0.60	0.037	2.2	0.139	Trace				
25		2290	57	1.021	9.215	0.525	0.70	0.060	3.0	0.171	0				

EXPÉRIENCE XXI. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2346	102	1.020	8.376	1.097	0.35	0.036	1.6	0.163					
2		2315	74	—	—	—	—	—	—	—					
3		2325	83	1.020	11.728	0.993	0.80	0.066	2.0	0.166					
4		2410	70	1.021	8.376	0.586	0.50	0.035	2.0	0.140					
5		2410	130	1.020	10 052	1.307	1.20	0.156	2.4	0.312					
6		2448	112	1 020	8.376	0.938	0.50	0.056	3.0	0.336					
7	I	2420	98	1.036	10.889	1.067	0.75	0.074	2.6	0.255	31.250	3.063	1 gr.		
8	II	2474	81	1.040	11.728	0.950	0.20	0.016	2.0	0.160	46.259	3.747	1		
9	III	2350	93	1.045	15.078	1.402	0.40	0.037	2.6	0.242	41.667	3.875	1	1 gr.	Salicylate de soude.
10	IV	2378	65	1.041	15.078	0.980	0.50	0.033	2.1	0.137	39.063	2.539	1	1	
11	V	2371	153	1.037	25.130	3.845	0.20	0.031	1.1	0.168	27.778	3.220	1	1	
12	VI	2302	104	1.043	22.617	2.351	0.15	0.016	1.9	0.198	25.678	2.670	1	1	
13	VII	2251	73	1.040	19.267	1.406	0.40	0.025	2.0	0.146	20.883	1.521	1	1	

Si nous examinons les résultats obtenus chez le chien après l'injection de 50 centigr. de salicylate de soude, nous constatons une diminution du o/oo de sucre, mais la quantité journalière augmente encore légèrement tout en restant beaucoup inférieure à la quantité de sucre éliminée journellement lorsque l'animal n'est plus injecté qu'avec la phlorhizine (expérience XXII). La dose de 50 centigr. de salicylate de soude injectée en deux fois (matin et soir) possède déjà une influence inhibitive sur la glycosurie phlorhizique.

CHAPITRE VII.

Antipyrine.

LÉPINE et PORTERET, dans un mémoire paru en 1888, ont démontré que l'antipyrine ralentit les transformations du glycogène du foie et des muscles en glycose; se basant sur ces propriétés physiologiques, G. SÉE et GLEY ont étudié l'action de l'antipyrine dans la glycosurie phlorhizique. Après l'administration de 1 gr. d'antipyrine, ils observèrent une diminution assez marquée chez le chien (2).

Ils ont ensuite administré l'antipyrine dans le diabète humain et ont observé des résultats très manifestes.

Nous avons administré en injection sous cutanée 1 gr. d'antipyrine chez le lapin et nous avons observé en effet une forte diminution de l'élimination du sucre; mais en administrant l'antipyrine à cette dose, elle produit l'inappétence et devient souvent toxique.

Nous voyons que, chez le lapin de l'expérience XXIII, le o/oo de sucre diminue notablement le 1r jour, tandis que les 2 jours suivants il augmente. La quantité de sucre éliminée par jour diminue en même temps que la quantité d'urine éliminée. Il y a diminution de l'élimination journalière de l'urée, des phosphates et des chlorures.

L'expérience XXIV résume l'histoire d'un lapin qui subit les mêmes injections que le précédent, c'est-à-dire un gramme d'antipyrine par jour. La quantité relative et absolue de sucre par jour descendent graduellement jusqu'au moment où l'animal meurt; l'urine recueillie dans la vessie ne renfermait plus trace de sucre. La quantité de sucre éliminée par jour n'augmente pas avec la sécrétion urinaire; ainsi, malgré la quantité assez considérable de 113 cc. d'urine que l'animal élimina le 3e jour après l'injection de l'antipyrine, la quantité de sucre

---

(1) LÉPINE et PORTERET : Comptes rendus de l'Acad. de Sciences. 1888, vol. 106.
(2) Loc. cit. p. 56.

EXPÉRIENCE XXII. — *Chien.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		5780	133	1.034	33.506	4.722	4 4		7 2						
2		5750	115	1.033	25.130	2.990	0.4	0.046	8.6	0.989					
3		5650	112	1.035	29.320	3.284	3.7	0 414	11.4	1.277					
4		5500	151	1.033	30.993	4 680	3.1	0.468	15.4	2.325					
5		5400	51	1.032	21 780	1.111	1.1	0.056	2.8	1.428					
6	I	5370	275	1 042	19.267	5 288	0.4	0.110	6.0	1 640	50.000	13.750	50 gr.		
7	II	5592	268	1.048	23 454	6.286	0.7	0.188	4.6	1.232	64.103	11.180	50		
8	III	5254	353	1.042	16 754	6.450	0 35	0 135	2 6	0.981	50 000	19 250	50	1/2 gr.	Salicylate de soude.
9	IV	5024	314	1 035	20.104	6 316	0.20	0.063	1.6	0.502	46.259	14.243	50	1/2	
10	V	5014	376	1.038	19.267	5.853	0.30	0.113	3.0	0.128	42.390	15.909	50	1/2	
11	VI	4818	274	1.040	21.361	7.247	0.30	0.072	3.8	1.041	50.000	13.700	50	1/2	
12	VII	4840	443	1.043	16.365	6.280	0.20	0.089	1.4	0 620	49 020	21.716	50		
13	VIII	4605	357	1.042	17.591	3.600	0.40	0.143	2.0	0.714	75.758	27.046	50		
14	IX	4418	307	1.047	11.728	5 776	0.30	0.092	1 8	0.553	59 524	18.273			
15	X	4425	431	1.038	13.402	5.364	0.30	0.129	2.6	1.121	56.518	24.359			
16	XI	4222	558	1.030	9.632	5.358	0 15	0.084	2.6	1.451	31.500	17.557			
17	XII	4125	533	1.028	10 052	4.445	0 15	0.080	3.2	1 706	35.462	20.500			
18	XIII	4053	379	1.026	11.728	4.444	0.15	0.058	3.2	1.213	31.500	11 938			
19	XIV	3853	397	1.030	9.632	3 224	0.20	0.080	2.0	0.794	26.211	9.929			
20	XV	3922	363	1.025	11.728	4.575	0.20	0.073	3.0	1.089	25.000	Trace.			
21		4082	298	1.016	16.335	3.766	0 30	0.089	2 0	0.993	Trace.	o			

EXPÉRIENCE XXIII. — *Lapin.*

DATES	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2516	153	1.018	8 376	1.282	0.3	0 047	1.8	0 275					
2		2453	147	1.021	10.052	1 478	0.2	0.029	2 3	0.338					
3		2460	96	1.019	10.052	0.965	0 4	0.038	2.0	0.192					
4		2495	140	1.020	10 472	1.466	0.6	0.084	2.0	0.280					
5		2482	142	1.026	10.052	1.427	0 5	0.071	3.6	0 511					
6	I	2410	160	1.042	15.078	2 412	0 4	0 064	2.6	0.416	59.524	9.524	1 gr.		
7	II	2360	83	1.042	20.104	1.668	0.7	0 058	1.4	0.116	50.000	4.150	1		
8	III	2426	57	1.029	13.402	2.027	1.2	0.115	1.7	0.163	32.895	1.874	1	1 gr.	Antipyrine. Laisse 43 gr. carottes. » 50 » avoine.
9	IV	2440	117	1.049	29 156	3 411	0.9	0.105	3.8	0 443	64.103	7 500	1	1	Laisse sa ration.
10	V	2182	31	1.042	21.780	0.675	0.3	0.009	5.0	0.155	62.500	1.938	1	1	»
11	VI	2102	46	1 040	22.617	1 040	0.9	0 041	4.9	0.225	60.995	2.806	1	1	»
12	VII	1980	24	1.048	20.104	0.482	2.7	0.065	6.0	0.144	58.140	1.526	1	1	» Mort.

EXPÉRIENCE XXIV. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2461	34	1 017	10.889	0.370	1.1	0.037	2.5	0.085					
2		2487	124	1.021	12 565	1.558	0.5	0.062	2.0	0.248					
3		2458	80	1.020	—	—	1 0	0.080	2.0	0.160					
4		2472	60	1.017	12.565	0.754	0.2	0.012	1.6	0.096					
5		2410	54	1.021	16.335	0 882	0.4	0.021	1.8	0.168					
6	I	2472	100	1.040	12 985	1.299	0.2	0.020	2.0	0.200	39 683	3.968	1 gr.		
7	II	2432	103	1.041	20.941	2.157	0.6	0.062	1.4	0.144	67 568	6.960	1		
8	III	2390	79	1.050	16.754	1.323	0 25	0 019	1 6	0.126	83.333	6.585	1	1 gr.	Antipyrine.
9	IV	2400	133	—	12.565	1.671	0.4	0.043	1.4	0.186	50.000	6.650	1	1	
10	V	2400	65	1.034	9.632	0.626	0.2	0.013	1.2	0.078	46.259	3.007	1	1	
11	VI	2368	113	1.050	18.428	2.082	0 2	0 023	2.0	0.226	25 000	2.825	1	1	
12	VII	2261	41	1.046	13.402	0.549	0.15	0.007	1.8	0.091	31.500	1.292	1	1	
13		2203	Urine de la vessie	1.028	12.565	0.226	0.15	0.003	2.4	0.043	0		1		

par jour diminue encore, ce qui indique bien l'action antiglycosurique de l'antipyrine sur le diabète phlorhizique, comme Sée et Gley l'ont démontré.

Ici aussi nous constatons une diminution de l'élimination de l'urine, de l'urée, des phosphates et des chlorures.

Expérience XXV. Dans ce tableau nous donnons les résultats que nous ont fournis les analyses urinaires d'un lapin qui fut soumis au même traitement que les deux précédents, mais qui survécut aux atteintes répétées de la phlorhizine et de l'antipyrine.

Ce tableau est encore bien plus démonstratif que les deux précédents. L'élimination du sucre pour o/oo et par jour diminue d'une façon considérable; c'est ainsi que le jour avant l'injection de l'antipyrine, ce lapin élimina au delà de 6 gr. de sucre tandis que le premier jour de l'administration du médicament il n'élimina plus que 4 gr. de sucre; le cinquième et le dernier jour de l'injection de l'antipyrine, la quantité absolue n'atteint guère que 1,3 gr. Mais dès que nous ne répétons plus l'injection du médicament, l'animal élimine des quantités considérables de sucre.

Cet lapin présenta une polyurie assez marquée et élimina plus d'urée que pendant la période où il est simplement injecté avec la phlorhizine, mais moins que pendant la période qui suit l'administration de l'antipyrine; il en est de même de l'élimination des chlorures, tandis que les phosphates sont diminués. Ayant constaté une influence manifeste de l'antipyrine dans le diabète phlorhizique lorsque nous l'administrons par doses de 1 gr. par jour, mais ayant observé en outre que cette dose devient souvent mortelle chez le lapin, ou produit tout au moins l'inappétence, nous avons été amené naturellement à diminuer la dose.

A cet effet nous avons. dans une 2de série d'expériences administré l'antipyrine à la dose de 60 centigr. par jour et par prises de 20 centigr. dissous dans 2 cc. d'eau distillée. Les injections se faisaient le matin entre 8 et 8 1/2 h., à 1 heure et à 7 h. du soir.

Expériences Nos XXVI et XXVII. L'antipyrine administrée de cette façon ne diminue que peu, ou pas, l'action glycosurique de la phlorhizine; mais toujours est-il qu'après la cessation de l'administration du médicament, nous voyons que la quantité de sucre éliminée par jour, ainsi que le pour o/oo, augmentent d'une façon très notable.

Ayant observé chez les chiens que la dose de 1 gr. d'antipyrine administrée en injection sous cutanée entraînait presque toujours la mort au bout de quelques jours, nous avons été amené également à administrer une dose plus faible d'antipyrine, comme l'indique l'expérience XXX.

EXPÉRIENCE XXV. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2697	117	1.017	8.796	1.029	0.2	0 023	2.4	0.281					
2		2644	131	1.019	10.472	1.372	0.8	0.105	2.0	0 262					
3		2746	130	1.019	—	—	0.8	0.104	2.0	0.260					
4		2756	128	1.019	9.215	1 180	0.5	0.064	2.5	0.320					
5		2750	112	1.020	9.215	1.032	0.3	0.034	2.6	0.291					
6	I	2700	100	1.030	10.889	1.089	0.3	0.030	3.0	0.300	39.063	3.906	1 gr.		
7	II	2760	150	1.031	10.052	1.508	0.3	0 045	1.6	0.240	40 323	6 048	1		
8	III	2757	110	1 030	8.376	0.921	0.25	0.028	2.0	0 220	37.313	4.104	1	1 gr.	Antipyrine.
9	IV	2722	248	—	8.376	2.177	0.2	0.059	1.4	0.347	22.727	5.626	1	1	
10	V	2650	134	1.045	15.078	2.020	0.11	0 020	2.4	0.322	25.000	3.350	1	1	
11	VI	2617	223	1.029	10.472	2.335	0.15	0.033	1.4	0 312	16 667	3.717	1	1	
12	VII	2580	121	1.017	5.026	0.608	0.10	0.012	1.2	0.145	10.869	1.315	1	1	
13	VIII	2643	195	1.042	16.754	3.267	0 20	0.039	2.0	0.390	38 462	7.490	1		
14	IX	2590	113	1.034	11.309	1.278	0.40	0.045	1.0	0.113	48.115	5.437	1		
15	X	2641	130	1.046	13.822	1 797	0.75	0.098	1.6	0.208	71.428	9.286			
16	XI	2686	163	1.048	12.565	2.048	0.65	0.101	0 8	0.129	83 333	1.357			
17	XII	2652	92	1.052	10 889	1.002	0.5	0.046	1.6	0.147	78.125	7.188			
18	XIII	2691	116	1.043	12.135	1.408	0.9	0.104	1.0	0 116	35.556	6.444			
19	XIV	2742	109	1.030	12.565	1.370	0.8	0.087	1 6	0.174	41.667	4.542			
20	XV	2788	121	1.024	10.052	1.216	0 95	0.115	1.3	0.157	16.667	2.017			
21	XVI	2740	200	1.020	9 632	1 329	1.00	0 138	1.4	0.193	Trace				

EXPÉRIENCE XXVI. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NCal PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2580	97	1.021	14.241	1.381	1 30	0.126	2.0	0.194					
2		2610	113	1.019	8.376	0.949	0.55	0.062	2.4	0.271					
3		2612	146	1.020	9.215	1.345	0.85	0.124	1 8	0.263					
4		2620	224	1.021	9.215	2.064	0.70	0.157	1.8	0.403					
5		2630	110	1.019	11.309	1.244	0.80	0.088	2.0	0.220					
6	I	2607	117	1.028	10.052	1.176	0.55	0.064	2.5	0.292	27.778	3 075	1 gr.		
7	II	2665	144	1.033	9.215	1.327	0.60	0 086	2.7	0.389	43.103	6.207	1		
8	III	2650	175	1.040	10.052	1.759	0.30	0.053	1.6	0.280	60.995	10.583	1	60 gr.	Antipyrine.
9	IV	2606	102	1.054	12.565	1 282	0.35	0.036	1.4	0.143	92.593	9.444	1	60	
10	V	2621	150	1.065	14.241	2.136	0.75	0.113	2.4	0.350	89.286	13.393	1	60	
11	VI	2591	125	1.050	13.402	1.675	1.10	0.138	1.7	0.213	83.333	10 417	1	60	
12	VII	2632	114	1.054	12.565	1.432	0.45	0.051	1.5	0 178	69.444	7.917	1	60	
13	VIII	2620	119	1.057	15.915	1.894	0.70	0.083	1.9	0.226	89 286	10.625	1		
14	IX	2660	120	1.059	19.267	2.312	0.80	0 096	1.8	0.216	108 691	13.433	1		
15	X	2628	87	1.042	18.428	1.603	0.85	0.074	1.2	0.104	45.455	3.955			
16		2680	95	1.042	12.565	1.194	1.30	0.124	1.4	0.133	44.645				
17		2650	58	1.038	14.241	0.826	2.00	0.118	0.9	0.052	27.174				
18		2675	69	1.028	17.591	1.212	1.30	0.090	1.0	0.069	12.500				
19		2662	113	1.020	11.728	1.325	1.15	0.130	1.2	0.136					

EXPÉRIENCE XXVII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2330	146	1 019	7.539	1.101	0.35	0.051	1.4	0.204					
2		2342	71	1 019	10.052	0.714	0.30	0.020	1 8	0.128					
3		2302	160	1.020	10.052	1.608	0.30	0.048	1.8	0.288					
4		2300	162	1.020	10.052	1 267	0.60	0.076	1.8	0.292					
5		2320	100	1 022	10.889	1.089	0.80	0.080	3.9	0.390					
6		2276	56	1.022	10.889	0.610	1.15	0.064	2.2	0.123					
7		2338	76	1 020	10.889	0.828	0.85	0.065	2.2	0.167					
8		2390	178	1.020	10.052	1.789	0.65	0.116	1.3	0.231					
9	I	2358	156	1.032	7.539	1.175	0.30	0.047	3.5	0.576	31.500	4.914	1 gr.		
10	II	2358	132	1.033	7.539	0.995	0.65	0.086	2.9	0.383	41.667	5.500	1		
11	III	2350	122	1.039	8.376	1.022	0.25	0.067	6.0	0.722	38.462	4.692	1	6 gr.	Antipyrine.
12	IV	2307	128	1.033	7.539	0.965	0.25	0.032	1.4	0.179	39.063	5.000	1	6	
13	V	2352	112	1.057	11.728	1.313	0.80	0.090	1.4	0.157	69.444	7.778	1	6	
14	VI	2343	122	1.045	10.472	1.278	0.15	0.016	1.9	0 213	49.020	5.980	1		
15	VII	2354	142	1 043	11.309	1.606	0.50	0.071	1.5	0.213	47.170	6 698	1		
16	VIII	2340	105	1.049	12.565	1.326	0.15	0.016	1.6	0.170	62.500	6.625	1		
17	IX	2393	110	1.058	11.728	1.443	0 45	0.055	2.4	0.295	89.206	10.982	1		
18	X	2347	103	1.056	15.078	1.553	0.10	0.010	1.6	0.164	69.444	7.153			
19	XI	2347	116	1.042	13.402	1.555	0.15	0.017	2.3	0.267	47.170	5.472			
20	XII	2308	119	1.035	12.565	1.495	0.25	0 030	2.0	0.298	35.714	3.150			
21	XIII	2300	120	1.031	11 728	1.407	0.10	0.012	2.5	0.300	29.412	3.509			
22	XIV	2296	100	1.028	10.052	1.005	0.50	0.050	3.2	0.320	24.727	2.273			
23		2288	84	1.021	11.728	1.009	0.20	0.017	4.0	0.344	0				

EXPÉRIENCE XXIX. — *Chien.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		3680	73	1 041	25.130	1.834	6.45	0.471	15.2	1 110					
2		3640	38	1.045	35.182	1.337	7.15	0.272	14.3	0.543					
3		3810	93	1.040	25.130	2.337	4.20	0.381	8.6	0.800					
4		3752	98	1.039	26 806	2.627	—	—	4.8	0.470					
5		3762	100	1 043	28.450	2.845	4.90	0 490	14.8	1.480					
6	I	3765	230	1.048	13.402	3.802	2.10	0 483	6 4	1.472	67 568	15.541	1/2 gr.		
7	II	3622	177	1.062	—	—	—	—	—	—	96.194	16.457	1/2		
8	III	3583	324	1.059	16.754	5.428	1.10	0.356	3 5	1.134	71.428	23.144	1/2	1/2 gr.	Antipyrine.
9	IV	3586	260	1.050	12.565	3.267	0.45	0.146	5 2	1.685	65.790	17.106	1/2	1/2	
10	V	3420	217	1.049	15.915	3.454	0.25	0.054	5.6	1 215	55.566	11.956	1/2	1/2	
11	VI	3380	351	1.055	15.078	5.292	0.50	0 176	4 8	1.685	69.444	24.255	1/2	1/2	
12	VII	3264	243	1.052	13.820	3.359	1.10	0.267	4.4	1 069	83.333	20.240	1/2	1/2	
13	VIII	3261	301	1.055	17.591	5.295	0.20	0.060	4.0	1.204	104.167	31.354	1/2		
14	IX	3270	291	1.050	—	—	0.20	0.058	4.6	1.239	100.000	29.100	1/2		
15	X	3245	194	1.048	16.754	3.250	0.25	0.049	8.0	1.552	96.194	18.659			
16	XI	3300	316	1.043	16.754	5 294	0.20	0.063	5.0	1.560	55.556	17.556			
17	XII	3180	195	1.055	17.591	1.871	1.50	0.293	4.0	0.780	42.390	8.266			
18	XIII	3123	180	1.049	15.078	2.714	0.20	0.036	4.4	0.792	50.000	9.000			
19	XIV	3120	123	1.065	26.387	3.246	2.00	0.246	5.1	0.627	71.428	8.786			
20	XV	3118	96	1.054	20.104	1.890	1.30	0.122	7.0	0.658	50.000	4 700			
21	XVI	3032	123	1.056	18.428	2 267	1.20	0.147	8.0	0.984	55.556	6.832			
22	XVII	2940	53	1.057	26 804	1.421	2.10	0.111	3 8	0.201	56.518	3 001			
23		3010	75	1.042	30.156	2.262	8.90	0.668	10.0	0.750					

Ce chien fut injecté matin et soir avec 25 centigr. d'antipyrine; nous constatons encore une diminution légère du o/oo, et de la quantité de sucre éliminée par jour. Dès que nous cessons l'administration de l'antipyrine, la quantité absolue et relative de sucre augmentent considérablement.

De ces différentes expériences nous concluons donc que l'antipyrine, administrée à la dose de 1 gr. par jour et en une fois, diminue la glycosurie phlorhizique d'une façon très marquée et la supprime presque totalement. Mais si l'on administre l'antipyrine à des doses fractionnées, elle n'exerce plus qu'une action modératrice légère sur le pouvoir glycosurique de la phlorhizine.

CHAPITRE VIII.

Pipérazine.

HILDEBRANDT a été amené à étudier l'action de la pipérazine dans la glycosurie phlorhizique, parce qu'il avait vu que cette substance diminuait le pouvoir saccharifiant du sang, en outre, LÉPINE et BARRAL ayant trouvé ce pouvoir augmenté dans la glycosurie phlorhizique.

Dans les cinq expériences que HILDEBRANDT décrit, il administra la pipérazine, soit en injection sous cutanée, soit par la voie interne, à la dose de 2 à 3 gr. en une fois. Il obtint ainsi, après une seule administration de la phlorhizine par la voie stomachale à raison de 1 gr. par kilogr. d'animal, une diminution dans l'élimination du sucre. En administrant la pipérazine le second jour de la glycosurie, il signala avoir obtenu les résultats suivants (1) :

1e expér. Le sucre qui le premier jour était de 20 gr. descend le second jour à 1,20 gr..

2e expér. Le premier jour 21 gr., le second 1,75 gr.

3e expér. Le premier jour 9,16 gr., le second 0,10 gr.

Il tâcha ensuite d'arrêter complétement l'action glycosurique de la phlorhizine. Dans une 1re expérience, 4 h. après l'administration de 3 gr., de phlorhizine à un chien de 3 kilogr. il administra 1 gr. de pipérazine et l'animal n'élimina plus au total que 8,93 gr. de sucre.

(1) H. HILDEBRANDT : *Ueber eine Wirkiug des Piperazin und seinen Einfluss auf den experimentallen Diabetes*; Berliner klin. Wochenschr., 1894, n° 6, S. 142.

Dans une 2de expérience il administra à un chien de 13 1/2 kilogr., une heure après l'administration de la phlorhizine, 2 gr. de pipérazine et le lendemain matin il lui donna encore 1 gr.; au bout de 3 jours ce chien n'avait éliminé que 2,05 gr. de sucre.

Signalons que Hildebrandt dit n'avoir observé aucune altération dans l'état général de ses animaux, même à la suite de l'administration de la dose de 3 gr. de pipérazine chez l'animal précité.

Nous avons à notre tour étudié l'action de la pipérazine, mais au lieu d'expérimenter sur des chiens, nous avons institué ces recherches sur des lapins.

Expérience XXX. Dans cette expérience où la pipérazine fut administrée par la sonde à la dose de 1 gr. dissous dans 10 cc. d'eau distillée, nous voyons que, le 1r jour, le o/oo de sucre augmente considérablement; la quantité de sucre éliminée ce jour est la même; le 2e jour, il y a une diminution du o/oo et de la quantité de sucre; le 3me jour où l'animal ne reçut plus, ni de la pipérazine, ni de la phlorhizine, il y a de nouveau augmentation de la glycosurie.

Comme l'administration par voie stomacale provoquait l'inappétence, à partir du 1r jour, nous avons eu recours à l'injection souscutanée. Ce mode d'administration présente différents avantages; nous connaissons mieux la quantité exacte du médicament qui agit.

Expérience XXXI. Ce tableau résume l'histoire d'un lapin auquel nous avons administré journellement 1 gr. de phlorhizine en injection sous cutanée. Il présenta de l'inappétence dès le 1er jour de l'injection de la pipérazine et mourut le 5me jour de l'injection du médicament. Il survint un certain rapport entre l'augmentation du o/oo en sucre et l'élimination de l'urine, d'où une certaine diminution de la quantité de sucre par jour. Ces urines présentaient une coloration jaune et renfermaient un fort dépôt constitué principalement par des carbonates; elles conteaient de l'albumine et présentaient une légère réaction de Gmelin.

Expérience XXXII. Le lapin de cette expérience subit les mêmes injections que le précédent, mais ne mourut qu'à une époque plus éloignée.

Une inappétence relative survint également ici. Pour ce qui regarde l'élimination du sucre, tout au plus constatons nous une légère diminution pendant les 3 premiers jours; mais à partir du 4e, le o/oo et la quantité journalière montent assez rapidement. Les urines de ce lapin renfermaient de l'albumine et donnaient nettement la réaction de Gmelin.

EXPÉRIENCE XXX. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2790	159	1.020	14 658	2 331	1.25	0.199	2.0	0.318					
2		2793	237	1.017	11.728	3 952	1.10	0.261	2.4	0.569					
3		2653	110	1 020	9.215	1.014	1 50	0.165	3.8	0 418					
4		2684	84	1.022	14.241	1 196	1.90	0.160	2.0	0.168					
5		2742	90	1 032	22.617	2.036	2.00	0.180	1.9	0.171					
6	I	2730	90	1.035	25.130	2.262	1.80	0 162	3.0	0.270	31 250	2.815	1 gr.		
7	II	2732	152	1 037	25.130	3.820	1 10	0.167	1.8	0 274	41.667	6.333	1		
8	III	2650	82	1.082	37 695	3.091	2.50	0 205	2.6	0 213	78.125	6.416	1	1 gr.	Pipérazine. Laisse sa ration.
9	IV	2652	74	1.070	41 045	3.037	1 60	0.118	5.0	0.370	55.555	4.111	1	1	Laisse 70 gr. carottes. » 50 » avoine.
10	V	2638	182	1.049	29.156	5.306	2.10	0,364	3.0	0.546	60.995	11.101			
11	VI	2510	74	1.054	57 699	4.270	1.70	0 126	5.2	0 385	54.348	4.012			
12	VII	2530	56	1.042	50.260	2.815	1.80	0.101	3 6	0.202	Trace	—			
13		2572	34	1.050	48 584	1.651	1 70	0.058	2.6	0.088					
14		2638	153	1 030	23 454	3.588	1.50	0.230	1 4	0.214					
15		2592	78	1 020	10 052	0 784	0 70	0.045	2.2	0.172					
16		2500	225	1.035	26 806	6.031	2.70	0.608	4.0	1.000					
17		2046	26	1 028	13 402	0.348	3.00	0 078	3.0	0.078					
18		1940													Mort.

EXPÉRIENCE XXXI. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NCal PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2425	34	1.020	17.591	0.598	1.10	0.037	2.0	0.064					
2		2477	81	1.018	13.401	1.085	0.60	0 049	1.6	0.150					
3		2443	127	1.020	13 401	1.702	0.90	0.114	1.2	0.152					
4		2380	36	1.020	20.104	0.724	0.70	0 025	1 0	0.036					
5		2400	91	1.021	15 078	1.372	1 00	0 091	1.6	0.146					
6	I	2348	61	1.040	9.632	0.588	0.70	0.043	3 2	0.195	50.000	3.050	1 gr.		
7	II	2325	110	1.045	11.728	1.290	0.90	0.099	1.8	0.198	60.995	6.709	1		
8	III	2314	113	1.049	10.052	1.136	0.80	0 090	1.8	0.203	59.524	6.726	1	1 gr.	Pipérazine. Laisse 50 gr.
9	IV	2270	83	1.052	29.156	2.498	2 30	0.196	2.4	0.204	50.000	4.250	1	1	Laisse sa ration·
10	V	2251	58	1.063	35.182	2.041	1.45	0.084	2.0	0.116	62.500	3.625	1	1	» 42 gr. avoine.
11	VI	2152	15	—	36.858	0.553	0.70	0.011	2.2	0.033	67.568	1 014	1	1	» sa ration.
12	VII	2109	64	1.061	40.208	2.578	2.10	0.134	3.6	0.230	59.524	3.810	1	1	» »

EXPÉRIENCE XXXII. —

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2380	74	1.021	17.591	1.302	1.8	0.133	2.1	0.155					
2		2360	93	1.020	16.754	1.558	0.9	0.084	1.4	0.130					
3		2400	110	1.019	12.565	1.382	0.8	0.097	1.8	0.198					
4		2350	62	1.025	12.565	0.779	1.0	0.062	1.8	0.102					
5	I	2372	36	1.042	26.387	0.950	1.1	0.040	2.0	0.072	43.103	1.552	1 gr.		
6	II	2366	84	1.044	20.104	1.689	1.5	0.126	4.0	0.336	62.500	5.750	1		
7	III	2362	93	1.051	13.822	1.285	1.3	0.121	3.0	0.279	60.995	5.673	1	1 gr.	Pipérazine.
8	IV	2268	90	1.051	15.078	1.357	2.9	0.261	2.0	0.180	49.020	4.412	1	1	
9	V	2192	90	1.057	17.590	1.573	1.95	0.176	2.2	0.198	50.000	4.500	1	1	
10	VI	2122	101	1.060	26.806	2.707	2.9	0.293	4.0	0.401	58.140	6.454	1	1	
11	VII	2000	120	1.077	32.689	3.920	3.6	0.432	2.2	0.264	69.444	8.333	1	1	
12	VIII	1849	80	1.072	45.234	3.619	2.4	0.192	3.0	0.240	83.333	6.667	1		
13	IX	1770	61	1.074	58.635	3.577	2.2	0.134	2.8	0.171	86.207	5.259	1		
14	X	1714	39	1.068	62.825	2.450	2.55	0.099	3.2	0.125	51.020	1.990			
15	XI	1680	27	1.057	72.887	1.968	2.7	0.063	2.6	0.060	26.042	0.703			
16	XII	1731	50	1.054	56.962	2.848	2.3	0.115	2.8	0.140	16.667	0.833			
17	XIII	1700	30	1.040	35.182	1.055	2.9	0.087	2.6	0.078	8.333	0.250			
18		1729	66	1.045	45.234	2.985	3.2	0.211	2.8	0.185	Trace				
19		1700	21	1.040	58.636	1.231	1.8	0.042	2.7	0.058	0				
20		1700	36	1.030	37.695	1.357	1.7	0.061	4.0	0.144					
21		1747	92	1.025	13.402	1.233	0.65	0.241	1.9	0.175					

Nous pouvons conclure de ces deux expériences que la pipérazine donnée en injection hypodermique à dose mortelle détermine peut-être une diminution de la glycosurie mais cette diminution peut résulter aussi des troubles fonctionnels concomitants de l'intoxication; on ne peut évidemment conclure à l'action antidiabétique d'un médicament que s'il est efficace à une dose qui n'altère pas le fonctionnement de l'organisme.

Nous avons donc examiné les modifications que produirait la pipérazine lorsqu'elle est administrée à des doses moitié moindres.

Expérience XXXIII. L'animal perdit légèrement en poids, mais l'appétit ne fut nullement altéré pendant toute la période d'injection et par conséquent nous pouvons avoir toute confiance dans les résultats obtenus. Or, nous voyons que le o/oo en sucre n'est guère modifié; la quantité de sucre éliminée par jour est plus forte que pendant les jours qui précèdent l'administration de la pipérazine, mais inférieure à celle des jours qui suivent, pendant lesquels nous administrons simplement la phlorhizine.

Il en résulte donc que l'influence de cette dose de pipérazine sur la quantité de sucre éliminée par jour, est au moins très minime.

CHAPITRE IX.

Laudanum de Sydenham.

Un des médicaments les plus employés dans le diabète humain est certes l'opium, soit comme tel, soit sous forme de teinture, soit sous forme de son alcaloïde principal, la morphine.

Nous avons essayé exclusivement une teinture, c'est-à-dire le laudanum Sydenham, préparé d'après la Pharmacopée Belge.

Nous l'avons d'abord administré en injection sous cutanée à la dose de 1 cc. par jour et nous avons observé tout au plus une diminution légère. Devant cet effet si peu marqué, nous avons injecté ensuite au même animal des doses progressivement croissantes; c'est ainsi que le sixième jour nous avons administré un cc. et demi, le septième jour 2 cc. et le huitième jour 2 1/2 cc. de laudanum (expérience XXXIV). Malgré ces doses progressivement croissantes, nous voyons que la quantité de sucre pour o/oo, la quantité de sucre éliminée par jour ne diminuent pas sensiblement.

Ayant constaté que l'injection en une fois de 1 gr. de laudanum ne produit guère de modifications dans la glycosurie, nous avons tâché d'obtenir une diminution marquée en répétant trois fois par jour les mêmes doses (expériences XXXV et XXXVI). Nous n'observons pas davantage une diminution de la quantité de sucre.

EXPÉRIENCE XXXIII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		3322	71	1.025	12.135	0.862	1.2	0.085	1.8	0.128					
2		3280	71	1.022	13.402	0.952	1.6	0.144	2.0	0.142					
3		3280	51	1.024	15.078	0.769	1.8	0.092	2.4	0.122					
4		3214	21	1.030	26.387	0.554	1.9	0.040	3.8	0.080					
5		3250	33	1.021	19.267	0.636	1.4	0.046	2.7	0.089					
6	I	3302	78	1.030	13.402	1.045	0.8	0 062	1.6	0.125	35.714	2.786	1 gr.	1/2 gr.	Pipérazine.
7	II	3320	80	1.032	14.241	1.139	0.4	0 032	1.4	0.112	45.455	3.636	1	1/2	
8	III	3350	172	1.033	10.052	1.729	0.4	0.059	1.4	0.241	38.462	6.615	1	1/2	
9	IV	2952	181	1 032	10.052	1.819	0.7	0.127	2 3	0.416	52.083	9.487	1	1/2	
10	V	2900	141	1.031	11.728	1.654	1.0	0 141	3 4	0 479	36.471	5.140	1	1/2	
11	VI	2872	144	1.045	15.915	2.291	1.0	0.144	2 2	0.317	58.140	8.372	1		
12	VII	2862	105	1.051	14.241	1.485	0.8	0.084	2.0	0 210	50.000	5 250	1		
13	VIII	2850	141	1.049	17.591	2.480	0 75	0.106	3.3	0.465	75.758	10.682	1		
14	IX	2875	156	1.047	15.078	2.352	0.95	0.148	0.9	0.140	58 140	9.170	1		
15	X	2860	133	1.048	17.591	2.340	0.35	0.047	1.0	0.133	62.500	8.313			
16	XI	2892	120	1.036	16.335	1.960	0.95	0.114	1.1	0 132	32 492	3.899			
17	XII	2923	113	1.031	13.822	1.561	0.70	0 079	1 4	0 158	10.331	1.167			
18	XIII	2950	130	1.022	11.728	1.525	1.10	0.143	2.3	0.299	Trace				
19		2930	97	1.023	12.565	1.214	0 60	0.058	2.6	0 252	0				

EXPÉRIENCE XXXIV. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2334	133	1.031	26.806	3.565	1.90	0.253	4.2	0.293					
2		2354	120	1 020	15.078	1 809	0.80	0.096	2.2	0.264					
3		2290	145	1.019	13.402	1.943	1.20	0.174	1 8	0.261					
4		2260	37	1.020	14.241	1.381	0.90	0.087	1.8	0.175					
5		2290	107	1.020	14.241	1.524	1.85	0.198	2.6	0.278					
6	I	2300	100	1.050	18.847	1.885	1.60	0.160	1.8	0.180	32.492	3.249	1 gr.	1 cc.	Laudanum de Sydenham.
7	II	2251	134	1.051	17.591	2.357	0.90	0.121	2.4	0.323	41.667	5.583	1	1	
8	III	2230	59	1.040	22.617	1.334	1.10	0.649	1.8	0.106	43.860	2.588	1	1	
9	IV	2300	74	1.049	21.780	1.612	1.10	0.814	1.8	0.106	43.860	2.588	1	1	
10	V	2303	80	1.047	17 591	1.407	0.80	0.064	1,6	0.128	54.348	4.348	1	1 1/2	
11	VI	2300	104	1.050	35.182	3.659	2.05	0.213	2.4	0.250	47.170	4.906	1	2	
12	VII	2283	52	1 049	27.643	1.437	1.10	0.057	1.6	0.083	50.000	2.600	1	2 1/2	
13	VIII	2300	85	1.049	18.428	1 566	1.10	0.094	1.6	0.136	54.348	4.620	1		
14	IX	2294	79	1.040	17.591	1.390	0.90	0.071	1.6	0.126	59.524	4.702	1		
15	X	2300	66	1.037	19.267	1.269	1 20	0.079	1.4	0.092	59.524	3.928			
16	XI	2300	36	1.040	17.591	0.633	1.80	0.065	1.2	0.043	37.712	1.286			
17	XII	2361	55	1.030	10.889	0.599	0.80	0.044	1.2	0.066	Trace				
18		2280	85	1.023	16.754	1.424	1.60	0.136	2.8	0.238					

EXPÉRIENCE XXXV. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2500	26	1.020	18.428	0.479	0.80	0 021	1.6	0.042					
2		2608	20	1.021	22.197	0.443	1.90	0.038	1.8	0.036					
3		2545	140	1.018	9.215	1.290	0.60	0.084	1.2	0.168					
4		2552	122	1.016	7.539	0.920	0.40	0.049	1.2	0.146					
5		2580	64	1.016	12.565	0.930	0.45	0.029	1.4	0 090					
6	I	2650	104	1.030	12.565	1.307	0.50	0.052	1.1	0.114	40.983	3.793	1 gr.		
7	II	2620	135	1.037	10.052	1.375	0.65	0.087	1.0	0 135	51.020	6.888	1		
8	III	2607	119	1.038	14.241	1.695	0.30	0.036	1.6	0 190	46.259	5.505	1	3 cc.	Laudanum de Sydenham
9	IV	2632	122	1.048	13.402	2.975	0 35	0.043	1.4	0.171	55.555	6.778	1	3	
10	V	2562	60	1.055	23.037	1.382	0.25	0.015	1.2	0 072	108.691	6.521	1	3	
11	VI	2700	57	1.053	27.643	1 576	0.45	0.026	1.4	0 080	83.333	4.750	1	3	
12	VII	2655	71	1.052	27.223	1.933	0.25	0.018	1.6	0.114	75.758	5.379	1	3	
13	VIII	2600	61	1.086	22.617	1.380	1.70	0.104	1.2	0.073	89.286	5.446	1		
14	IX	2650	113	1.060	16.754	1 893	0.55	0.062	1.4	0.158	92.222	10.421	1		
15	X	2597	125	1.052	15.915	1.989	0.65	0.081	1.6	0.180	55.555	6.944			
16	XI	2573	57	1.060	28.450	1.622	1.30	0.074	3.2	0.182	73.838	4.192			
17	XII	2632	195	1.041	25.130	4.801	0.40	0.078	2.4	0 468	25.000	4.775			
18	XIII	2380	57	1.030	16.756	0.955	0.35	0.020	2.6	0.148	Trace				
19		2070													

EXPÉRIENCE XXXVI. — *Lapin*.

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE 0/00	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	SUCRE 0/00	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2552	90	1.021	9.215	0.829	1.05	0 095	1.0	0.090					
2		2568	49	1.022	12.135	0.595	1.20	0 059	2.3	0 113					
3		2604	123	1.020	12 565	1 545	1.10	0.135	2.8	0 344					
4		2518	108	1.026	23.454	2 533	1.55	0 167	1 3	0.184					
5		2502	107	1.019	15.915	1.703	0.50	0.054	1.9	0.203					
6	I	2512	50	—	9.215	0.276	0.60	0 018	2.5	0.075	30.120	0 904	1 gr.		
7	II	2623	165	1.035	10.472	1 728	0.50	0.083	1.8	0.297	41.667	6.875	1		
8	III	2643	197	1.035	8.796	1.733	0.30	0 059	1.4	0.276	50 000	9.850	1	3 cc.	Laudanum de Sydenham.
9	IV	2540	176	1 037	9.215	1.622	0.45	0.079	1.4	0.246	45.357	7.983	1	3	
10	V	2500	86	1.031	10.472	0.901	0.25	0.022	1.0	0 086	60.995	5.246	1	3	
11	VI	2590	181	1.036	10.472	1 895	0.55	0.100	1.8	0.326	46.259	8.373	1	3	
12	VII	2540	106	1 049	14.241	1.502	0.35	0.037	1 0	0 106	50.000	5.300	1	3	
13	VIII	2621	117	1.037	11.309	1 323	0.25	0.029	1.4	0 104	46.259	5.412	1		
14	IX	2638	203	1.025	10.472	2.126	0.25	0.051	0.9	0.183	35.714	7.240	1		
15	X	2528	127	1.033	10.052	1 277	0.25	0.032	1.0	0.127	43.103	5.474			
16	XI	2654	127	1.030	10.052	1.277	0.20	0.025	2.0	0.254	26.042	3.307			
17	XII	2695	170	1 029	8.796	1 495	0.55	0.094	1.7	0 289	11.364	1.932			
18		2667	73	1.023	14.658	1.071	0.70	0.051	2 8	0.204					

Enfin dans une dernière série d'expériences nous avons administré journellement, en une fois, des doses massives, soit 2 1/2 cc. de laudanum (expérience XXXVII), doses qui déterminaient évidemment un état narcotique, soit chez le lapin pendant plus d'une heure. Le 0/00 et la quantité journalière de sucre, loin de diminuer, augmentent plutôt.

L'opium tant vanté dans le diabète humain, loin d'exercer une action analogue sur le diabète phlorhizique, parait plutôt favoriser l'élimination du sucre par le filtre rénal : il augmente l'intensité de la glycosurie phlorhizique.

CHAPITRE X.

Syzygium jambolanum.

Le syzygium jambolanum fut aussi préconisé par HILDEBRANDT, car il possèderait, tout comme la pipérazine, la propriété de diminuer le pouvoir saccharifiant du sang (1).

En effet en administrant le jambolanum à des animaux rendus glycosuriques par la phlorhizine il trouva ce pouvoir très diminué. Il ne nous communique pas les résultats obtenus sur l'élimination du sucre par les urines.

MINKOWSKI l'essaya dans le diabète pancréatique et ne constata aucune diminution de l'élimination du sucre (2). Mais les cliniciens ne sont pas d'accord sur les effets obtenus ; d'après certains auteurs cette substance devrait-être reconnue comme un médicament antidiabétique à action très manifeste et n'aurait aucune action défavorable sur l'organisme. D'autres auteurs refusent au jambolanum toute action sur le diabète. Les malades éprouveraient une répugnance marquée pour ce médicament qui provoquerait souvent des gastrites et des engourdissements généralisés, mais localisés principalement au niveau des membres inférieurs.

Nous avons toutefois voulu constater si cette substance possédait une action plus ou moins manifeste dans le diabète phlorhizique et nous l'avons administrée sous forme d'extrait fluide par la sonde stomacale à la dose de 3 gr. par kilogramme d'animal ou bien en pilules de 15 centigr. et à une dose correspondante.

(1) HILDEBRANDT : *Virchow's Archiv.*; 1893, Bd 131, S. 26.

(2) MINKOWSKI : *Untersuchungen über den Diabètes Mellitus nach Extirpation des Pankreas. Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmak.* 1893, Bd 31, S. 125 à 133.

EXPÉRIENCE XXXVII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NaCl PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2258	51	1.035	36.019	1.836	3.20	0.163	2.8	0.143					
2		2260	81	1.018	15.078	1.221	1.30	0.105	1.8	0 146					
3		2250	101	1.019	12.565	1.269	1.40	0.141	2.6	0.263					
4		2210	60	1.020	17 591	1.055	0.85	0.051	2.3	0.138					
5		2290	114	1.015	10.472	1.195	0.60	0 068	2.2	0.251					
6	I	2232	99	1.029	13.402	1.328	0.70	0.096	1.8	0.178	35.211	3 486	1 gr.		
7	II	2250	162	1.034	7.539	1.221	0.50	0.081	3.0	0.486	50.000	8.100	1		
8	III	2232	128	1.043	13.822	1.769	0 30	0.038	2.2	0.282	60.995	7.807	1	2 1/2 cc.	Laudanum de Sydenham.
9	IV	2250	62	1.049	13.822	0 857	0.30	0.018	2.4	0.149	56.518	3 504	1	2 1/2	
10	V	2348	51	1.056	18.847	0 961	0.50	0 026	3.5	0.179	51 020	2 602	1	2 1/2	
11	VI	2420	140	1.051	14.241	2.004	0 20	0 028	1.0	0.140	60.995	8 539	1	2 1/2	
12	VII	2460	100	1 052	13.822	1.382	0.20	0 020	1.6	0.160	78.125	7.813	1	2 1/2	
13	VIII	2453	140	1.038	10 052	1.407	0.40	0 056	1 0	0.140	54 348	7.061	1		
14	IX	2423	130	1.049	8.376	1.089	0 90	0.117	1.0	0.130	39.062	5.078	1		
15	X	2320	141	1.049	10 052	1.407	0.40	0.056	3 0	0.423	45.455	6.409			
16	XI	2297	81	1.049	20.941	1.696	0.80	0.065	4.2	0.340	63.158	5.116			
17	XII	2215	40	1 050	12.565	0.503	1 30	0.052	1.5	0.060	75.758	3.030			
18	XIII	2300	144	1.044	10.052	1.447	0.45	0.065	1.4	0.202	31.500	4.536			
19	XIV	2300	132	1 027	9 215	1.216	0.70	0.092	1.1	0.145	15.625	2.052			
20	XV	2288	105	1.022	10 052	1.055	0.70	0.074	2 0	0.210	12.500				
21	XVI	2297	140	1 025	10.052	1.407	0.50	0 070	1.8	0.252	12.500				
22		2288	80	1.022	15.078	1 206	0.90	0.072	2.0	0.160	0				

Expérience XXXVIII. Nous voyons survenir dans cette expérience l'inappétence à partir du 3e jour de l'administration du médicament et à partir du 4e jour, l'animal laisse presque toute sa ration et meurt le 9e jour de la glycosurie.

Le jambolanum doit donc avoir une action générale assez marquée, car la mort de l'animal doit être attribuée au moins en majeure partie au jambolanum puisque la phlorhizine peut affaiblir, mais ne tue jamais le lapin; cependant l'alcool qui dissout l'extrait peut également exercer une action nuisible sur l'organisme.

Les 3 premiers jours il y a une diminution du o/oo de sucre, mais celui-ci augmente les 2 derniers jours. L'élimination du sucre par jour est diminuée. Mais après l'administration du jambolanum par la sonde, l'animal éprouva de la répugnance pour les aliments et à partir du 3e jour il laissa une partie de sa ration et les 2 derniers jours il ne mangea plus.

A l'autopsie nous avons trouvé tous les symptômes de la gastro-entérite : forte congestion de la paroi stomacale, desquammation épithéliale de la muqueuse; le duodénum et l'intestin grêle renfermaient un contenu plus liquide; de plus, plusieurs jours avant la mort, l'animal avait déjà présenté de la diarrhée.

Afin de supprimer les inconvénients qu'entraîne toujours l'administration journalière du médicament par la sonde et d'éliminer la quantité d'alcool renfermée dans l'extrait fluide, nous l'avons évaporé jusqu'à consistance pilulaire et nous avons administré sous cette forme une dose correspondante de jambolanum.

Expérience XXXIX. Ici, malgré l'élimination de l'alcool, nous avons encore vu survenir l'inappétence, mais celle-ci n'apparut qu'au dernier moment. L'animal présenta pendant plusieurs jours une forte diarrhée et à l'autopsie nous avons trouvé également les symptômes de la gastro-entérite.

Nous observons une diminution relative et absolue de l'élimination du sucre et, comme dans l'expérience précédente, une diminution de l'élimination de l'urée, des phosphates et des chlorures.

Le syzygium jambolanum produit donc une diminution de la glycosurie, mais nous ne savons si cette diminution est réellement la conséquence de l'action antidiabétique du jambolanum, ou bien si, grâce à cette altération du tube digestif, il se fait une absorption moindre de sucre.

Un inconvénient, manifeste de ce médicament c'est qu'il provoque l'inappétence et la gastro-entérite, symptômes que l'on doit absolument éviter dans le diabète.

EXPÉRIENCE XXXVIII. — *Lapin.*

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE ‰	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 ‰	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl ‰	NCal PAR JOUR	SUCRE ‰	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2608	104	1.021	10.889	1.132	—	0.156	2.4	0.250					
2		2662	150	1.017	9.215	1.382	0.25	0.038	1.8	0.270					
3		2655	132	1.017	7.539	0.995	0 35	0.046	1.8	0.238					
4		2845	131	1 017	7.539	0.998	0.35	0.046	1 8	0.235					
5		2708	60	1.022	8 376	0.503	0.75	0.045	1.6	0.096					
6	I	2625	161	1.041	16.335	1 145	0.90	0.063	3 6	0.252	45.455	3.182	1 gr.		
7	II	2780	238	1.029	10.052	2.392	0,65	0.155	2.2	0.524	32.051	7.324	1		
8	III	2663	181	1.040	13.402	2.412	0.30	0.054	3.2	0.570	60.995	9.000	1	8 cc.	Jambolanum.
9	IV	2553	142	1.043	18.847	2.676	0.75	0.107	2.0	0.284	42.390	6.019	1	8	
10	V	2475	65	1.052	25.130	1.633	1.15	0.075	1.6	0.104	58.140	3.679	1	8	
11	VI	2540	118	1 047	25.130	2.965	0.70	0 083	1.7	0.201	43.103	5.086	1	8	
12	VII	2540	91	1.054	28.450	2.589	1,30	0 118	1.4	0.127	73.529	6.691	1	8	
13	VIII	2400	77	1,059	29.156	2.245	1 45	0.112	2.2	0.169	65.790	6.079	1		
14	IX	2300	43	1.040	36.438	1.567	4.25	0.173	3 9	0.167	96.194	4.136	1		

EXPÉRIENCE XXXIX. —

DATE	JOURS DE GLYCOSURIE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	URÉE $^0/_{00}$	URÉE PAR JOUR	P_2O_5 $^0/_{00}$	P_2O_5 PAR JOUR	NaCl $^0/_{00}$	NaCl PAR JOUR	SUCRE $^0/_{00}$	SUCRE PAR JOUR	PHLORHIZINE ADMINISTRÉE	MÉDICAMENT	OBSERVATIONS
1		2160	22	1.023	25.130	0.559	1.20	0.026	2.0	0.240					
2		2231	50	1 022	29.156	1.358	0.55	0.028	1.1	0 055					
3		2278	72	1.045	25.130	1.809	0.20	0.014	2.0	0.140	50.000	3.000	1 gr.		
4		2270	57	1 060	17.591	1.003	0.40	0.023	1.4	0.080	75.758	4.418	1		
5		2303	83	1 054	18.428	1.530	0.20	0.017	2.0	0.170	71.428	5.929	1	7 pil. à 15 gr.	Jambolanum.
6		2338	70	1 041	15.078	0 980	0 50	0 033	2.1	0.137	39.063	2.539	1	7	
7		2322	60	1.055	20.941	1.256	0.20	0 012	1 3	0.078	58.140	3.488	1	7	
8		2325	91	1 053	15.915	1.448	0.25	0.023	1.4	0.127	53.191	4.803	1	7	
9		2345	93	1.054	14.241	1 325	0.10	0.009	1.0	0.093	62.500	5.812	1	7	
10		2340	90	1.056	13.402	1 206	0.45	0.041	1.4	0.126	71.428	6.429	1		
11		2340	134	1.054	19 684	2.638	0.30	0.040	1 6	0.214	80 645	10.806	1		
12		2370	81	1 047	15 078	1 221	0 10	0.008	1.2	0 097	69.444	5.625			
13		2358	181	1.050	20 104	3.639	0.30	0.054	1.2	0.217	69.444	12.569			
14		2368	164	1.034	28.450	4.666	0.20	0.033	2.2	0.361	25.000	4.100			
15		2268	143	1.030	25.130	3.594	0.65	0.093	3.0	0.429	20.833	2.979			
16		2117	87	1 033	26.806	2.332	0.10	0.009	1.4	0.121	37.838	3.292			
17		2045													

CONCLUSIONS.

Nous venons ainsi de passer en revue l'ensemble de nos expériences qui avaient pour objet de déterminer les modifications imprimées à la glycosurie phlorhizique par les principaux médicaments administrés contre le diabète humain.

Résumons les conclusions générales qui se déduisent de ces expériences; nous ne craignons pas d'ajouter que ces conclusions devront peut-être subir certaines restrictions ou corrections à la suite d'expériences plus variées que celles instituées jusqu'ici par nous.

Parmi les médicaments étudiés, il y en a qui diminuent manifestement le pour o/oo de sucre renfermé dans l'urine et la quantité de sucre éliminée pendant la période de leur administration. Ce sont avant tout l'antipyrine et la glycérine, puis à un degré bien moindre le salicylate de soude, le jambolanum, le chlorhydrate d'ammoniaque, la pipérazine à la dose de 1 gr. par jour, le bromure de potassium (chez le chien surtout).

D'autres paraissent ne modifier en rien la glycosurie phlorhizique tels l'arsenic, les composés sodiques, la pipérazine (à la dose de 1/2 gr.), le bromure de potassium.

Enfin quelques médicaments, et parmi eux nous trouvons celui qui a le plus de vogue dans le diabète humain, loin de diminuer la glycosurie phlorhizique ou de la laisser évoluer normalement, l'augmenter par contre, ainsi agit l'opium.

L'action antiglycosurique de la glycérine ne peut, malgré les expériences de LUCHSINGER et les nôtres, être acceptée qu'avec réserve, car on doit toujours se demander si la diminution du sucre, voire même la diminution du pouvoir saccharifiant des liquides organiques, n'est pas la conséquence d'une véritable action toxique agissant principalement sur les globules rouges, action qui dès lors n'a plus rien de physiologique ou de thérapeutique.

Par contre, l'action antiglycosurique de l'antipyrine paraît pouvoir se manifester sans qu'elle doive être administrée à des doses réellement toxiques, de sorte que, pour autant qu'on peut déduire de l'expérimentation de la glycosurie phlorhizique au diabète humain, il est indiqué au moins de continuer l'essai de cette substance contre cette maladie.

Ayant à notre disposition un diabétique qui voulut bien se prêter à cet essai nous lui avons donné, pendant une 1re période de 3 jours, 1/2 gr. d'antipyrine le matin et le soir; après un intervalle de 5 jours, pendant une 2e période de 3 jours 1 gr. d'antipyrine seulement le matin, et après un nouvel intervalle de 5 jours, pendant une 3me période de 3 jours, 2 gr. d'antipyrine en une fois.

La quantité d'urine a été mesurée et le dosage du sucre a été fait avant, pendant et après l'administration de ce médicament. Le régime était resté approximativement le même pendant toute la durée.

Comme modification de l'élimination du sucre signalons que l'administration de 2 fois 1/2 gr. par jour ne l'a pas influencé sensiblement, tandis qu'à la suite de la dose de 1 gr. en une fois nous constatons une diminution et après l'administration de 2 g. en une fois a provoqué manifestement une diminution de la quantité de sucre éliminée par jour sans diminution marquée de la polyurie. Le o/oo de sucre était abaissé de près de moitié.

Cette diminution est à peu près nulle le 1r jour de l'administration de l'antipyrine, elle se manifeste le 2e et surtout le 3e jour. Le tableau ci-joint indique les chiffres absolus.

ANTIPYRINE	SUCRE °/₀₀	SUCRE PAR JOUR	ANTIPYRINE	SUCRE °/₀₀	SUCRE PAR JOUR	ANTIPYRINE	SUCRE °/₀₀	SUCRE PAR JOUR
	47.170	92.012		39.683	134.922		58.140	191.882
	37.838	109.730		38 462	103.847		55.556	172.224
	39.683	87.303		62.500	163.850		52.083	177.182
	27.778	94.444		56.518	169.554		69.444	236.100
	44.645	125.005		38.462	142.332		50.000	130.000
2×1/2	33.784	118 109	1 gr.	33.784	101.352	2 gr.	50.000	150.000
2×1/2	45.455	145.456	»	35.714	107.132	»	39.063	121.095
2×1/2	51 020	163.264	»	22.728	88.334	»	17.906	57.229

Malgré les considérations physiologiques, pathologiques ou même expérimentales, qu'on peut faire valoir en faveur de l'action antiglycosurique dans le diabète humain ou dans la glycosurie expérimentale, du salicylate de soude, du chlorhydrate d'ammoniaque, du jambolanum, de la pipérazine, du bromure de potassium (chez le chien), il résulte de nos expériences que ces substances ne modifient la glycosurie phlorhizique que lorsqu'elles sont administrées à doses élevées et que dès lors on ne peut leur attribuer une action physiologique antagoniste à celle de la phlorhizine. La diminution qu'elles déterminent dans l'élimination du sucre doit être considérée comme apparente et le fait éloigné de certaines modifications fonctionnelles provoquées dans l'organisme

par cette substance. Les médicaments indifférents, arsenic et composés sodiques, peuvent être administrés à des doses mortelles sans qu'ils diminuent la glycosurie.

La quantité d'urine peut diminuer pendant l'état d'intoxication grave à l'approche de la mort, mais le o/oo reste le même ou même s'élève, de sorte que les phénomènes d'intoxication provoqués par ces substances sont sans influence sur la glycosurie et probablement aussi sur la glycémie.

L'opium est la seule parmi les substances mises en expériences, qui ait donné une augmentation de sucre pendant son administration; pour l'expliquer il suffit d'admettre, d'une part, qu'il n'a aucune action sur la formation du sucre dans l'organisme et que, d'autre part, il détermine par son action hypnotique une diminution de l'oxydation de cet hydrate de carbone; il doit en résulter une accumulation de sucre dans le sang et dès lors l'action de la phlorhizine peut évidemment avoir pour conséquence une élimination plus grande de sucre.

Les pathologistes sont d'accord pour attribuer aux différents diabètes humains des mécanismes différents; il en est de même pour les différentes glycosuries expérimentales et il doit encore en être de même pour l'influence éventuelle exercée par des substances chimiques sur la glycosurie, la glycémie et la glycogénie, c'est-à-dire que l'étude expérimentale des médicaments réputés antidiabétiques est également très complexe.

Afin de nous faire une idée sur le mode d'action des médicaments précités dans la glycosurie phlorhizique nous avons dosé dans l'urine, en même temps que le sucre, l'urée, le phosphore et le chlore. Mais pour pouvoir déduire des conclusions de ces différentes données, il faudrait évidemment connaître exactement, d'une part, les modifications urinaires survenant pendant la glycosurie phlorhizique comme nous avons tâché de l'établir, d'autre part, les modifications imprimées à ce même liquide par ces mêmes substances chez un animal en équilibre de nutrition, et comparer enfin ces diverses données avec celles que nous avons renseignées dans nos expériences. Comme les matériaux de ce vaste problème sont bien loin d'être réunis, nous devons pour le moment nous abstenir complètement de tirer quelque conclusion en ce qui concerne le mode d'action de ces médicaments sur la glycosurie phlorhizique.

8. Recherches expérimentales sur l'inanition chez le lapin

PAR

J. F. HEYMANS.

Pour élucider l'influence exercée sur les échanges nutritifs par la lésion anatomique d'une vivisection, par l'administration d'une substance chimique ou par infection microbienne, on doit, — et il serait à souhaiter qu'on le fît toujours —, expérimenter sur des animaux qui sont en équilibre de nutrition et qui continuent à recevoir la même ration. Malheureusement un des premiers symptômes résultant de l'intervention expérimentale est très souvent l'inappétence, de sorte que l'équilibre de nutrition est rompu. Si l'on veut dans ces circonstances nouvelles se faire une idée sur la modification nutritive, que provoque l'agent mis en œuvre, il faut évidemment connaître l'évolution de ces échanges pendant l'inanition simple, absolue ou relative. De là résulte le grand intérêt que présente l'étude de l'inanition, non seulement pour la physiologie proprement dite des échanges nutritifs, mais aussi pour la détermination de l'action exercée sur l'économie animale par les substances chimiques organiques ou inorganiques et par les microbes pathogènes ou non. La nécessité de connaître l'évolution des échanges nutritifs pendant l'inanition se fit sentir pour nous au cours de notre étude sur l'intoxication chronique par le chloroforme (1) : ce fut là le point de départ des recherches exposées dans le présent mémoire.

Malgré les expériences presque ininterrompues, inaugurées par CHOSSAT d'une manière scientifique, intéressantes encore aujourd'hui, continuées par REGNAULT et REISET, BIDDER et SCHMIDT, VOIT et PETTENKOFER, FALCK, PFLÜGER, ZUNTZ, J. MUNK, VON NOORDEN, etc.,

(1) J. F. HEYMANS et D. DE BUCK : *Étude expérimentale sur l'action du chlorure de méthylène, du chloroforme et du tétrachlorure de carbone donnés en injection hypodermique chez le lapin* ; Archives de pharmacodynamie, 1894, vol. I, fasc. 1, p. 51.

etc., l'étude de l'inanition du lapin et des herbivores en général n'a pas été poussée aussi loin que le permettent les méthodes actuelles et que l'exige même l'état général de nos connaissances physiologiques. Cette lacune résulte de ce que ces expériences ont surtout porté sur le chien, parfois sur le chat, l'oiseau, l'homme, etc., et presque jamais sur le lapin. A part certains auteurs, dont nous parlerons plus loin, qui ont examiné la durée de survie du lapin pendant l'inanition, il n'y a que FRERICHS, BISCHOFF et RUBNER qui aient expérimenté sur le lapin au point de vue qui nous occupera principalement dans le présent travail, à savoir, l'élimination de l'urine et celle de ses éléments principaux : l'azote d'abord, le chlore et le phosphore ensuite.

FR. TH. FRERICHS (1), en 1848, relate une seule expérience d'inanition sur le lapin dont il a analysé l'urine (2).

Lapin adulte, poids 1698 gr.

INANITION	1er JOUR	2me JOUR	3me JOUR	
Urine	72 gr.	100 gr.	88 gr.	Mort au 4e jour.
Densité	1.020	1.025	1.038	
Urée	0 38	1.82	4.20	

Quelques années plus tard, en 1853, BISCHOFF (3) décrit deux expériences d'inanition chez un même lapin; en voici le tableau :

INANITION	POIDS	URINE	DENSITÉ	URÉE
1r jour	1359	45.0	1.022	1.350
2e »	1339	0	—	0
3e »	1283	28.5	1.045	1.995
4e »	1246	30.0	1.045	1.950
5e »	1214	12.0	—	1.480
6e »	1206	21.5	—	1.973
1r jour	1430	66.0	1.019	1.584
2e »	1335	42 5	1 045	2.407
3e »	1312	30.5	1.054	1.799
4e »	1265	17.0	1.054	1.360
5e »	1234	16 5	1.054	1.485
6e »	1192	7.5	—	0.787
7e »	1145	9.5	—	1.486
8e »	1103	15.0	1.071	1.927

(1) Fr. Th. FRERICHS : *Ueber das Maass des Stoffwechsels, sowie über die Verwendung der stickstoffhaltigen und stickstoffreien Nahrungstoffe*; MÜLLER's Archiv, 1848, S. 469-491.

(2) Loc. cit., S. 479 et S. 491.

(3) Th. L. W. BISCHOFF : *Der Harnstoff als Maass des Stickstoffwechsels*, Giessen, 1853, S. 116 und folg..

Bisschoff en conclut (1) : « La quantité de l'urée éliminée pendant « l'inanition est relativement élevée, tout aussi élevée que pendant l'ali- « mentation avec des carottes et du foin. On ne constate certainement « pas de diminution de l'urée pendant l'inanition, mais on ne peut « non plus affirmer qu'il survient une augmentation absolue. »

Depuis 1853 jusqu'à nos jours, Rubner seul (2) a repris en 1881 l'étude de l'élimination urinaire pendant l'inanition simple chez le lapin, encore mit-il de l'eau à la disposition de ses animaux; il décrit en tout cinq expériences dont nous reproduisons en résumé les protocolles afin de pouvoir plus tard mieux comparer ses données avec les nôtres.

Lapin I.

INANITION	POIDS	AZOTE DE L'URINE
1r jour	2091	0
2e »	1965	0.439
3e »	1931	0
4e »	1934	1.320
5e »	1773	0.887
6e »	1749	0.444
7e »	1597	2.126
8e »	1437	—
Mort	1429	

Lapin II.

INANITION	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	AZOTE
1r jour	—	—	1.170
2e » / 3e »	96	1.051	3.861
4e »	28	1.040	1.147
5e »	43	1.050	1.780
6e »	93	1.050	3.540
7e »	75	1.050	3.040
8e »	85	1.038	3.070
9e »	148	1.016	2.250

Poids initial, 2985 gr.; poids final, 2029 gr.

Lapin III.

INANITION	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	AZOTE
1r jour / 2e »	138	1.035	3.000
3e » / 4e »	40	1.053	1.242
5e »	24	1.044	0.718
6e »	46	1.044	1.284
7e »	32	1.045	1.049
8e »	80	1.030	1.886
9e » / 10e »	60	1.036	1.682

INANITION	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	AZOTE
11e jour	30	1.033	0.811
12e »	43	1.045	1.563
13e » / 14e »	36	1.044	1.226
15e »	44	1.027	1.060
16e »	110	1.025	2.381
17e »	122	1.028	2.858
18e »	95	1.035	2.705
19e »	49	1.025	0.825

Poids initial, 2341 gr.; poids final, 1388 gr.

(1) Loc. cit., S. 120.

(2) M. Rubner : *Ueber den Stoffverbrauch im hungernden Pflanzenfresser*; Zeitschrift für Biologie, 1881, Bd. XVII, S. 214-238.

Lapin IV.

INANITION	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	AZOTE
1r jour	98	0.740
2e »	93	1.732
3e »	120	1.297

Poids initial : 1813 gr.; mort au 4e jour.

Lapin V.

INANITION	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	AZOTE	INANITION	QUANTITÉ D'URINE EN CC.	DENSITÉ	AZOTE
1r jour	39	—	0.719	11e jour	25	1.042	0.738
2e »	26	—	0.693	12e »	20	1.040	0.584
3e »	20	1.047	0.697	13e »	22	1.045	0.744
4e » }	32	—	1.087	14e »	26	1.043	0.925
5e » }				15e »	31	1.042	1.039
6e »	14	—	0.667	16e »	52	1.037	1.744
7e »	31	1.020	0.632	17e »	61	1.030	1.708
8e »	27	1.031	0.617	18e »	40	1.032	1.171
9e »	28	1.030	0.611	19e »	12	—	0.522
10e »	20	—	0.584				

Poids initial, 1506 gr.; poids final, 716 gr.

L'auteur qui attache surtout, et avec raison, de l'importance aux expériences II, III et V en conclut (1) : « L'élimination de l'azote chez « les lapins forts et bien nourris qui sont mis en inanition, se fait « comme chez les carnivores riches en graisse; elle reste constante « pendant longtemps ou diminue peu à peu et lentement. La chute « des premiers jours n'est pas aussi marquée que chez les carnivores « nourris en abondance avec de l'albumine, parce que les lapins avant « d'être mis en inanition n'ont pas reçu un si grand excès d'albumine.

L'augmentation de l'urée présentée par le lapin de FRERICHS dès le premier jour et celle observée également par GROUVEN (2) chez le bœuf, sont dues à des causes accidentelles (débilité de l'animal, absence de graisse, irrégularité de miction, absorption intestinale).

Quelques expériences analogues ont été instituées sur d'autres herbivores ainsi par GROUVEN sur le bœuf, par LÉPINE sur le cochon d'Inde, et ils ont observé, contrairement aux conclusions générales de RUBNER pour les herbivores et carnivores, une augmentation continue de l'élimination d'azote pendant l'inanition.

(1) Loc. cit. S. 221.

(2) GROUVEN : *Physiologisch chemische Fütterungsversuche*, 1864, S. 3127.

Comme notre intention n'est pas de faire une étude générale de l'inanition chez les animaux herbivores, encore moins chez les mammifères en général, nous passons outre et nous abordons aussitôt l'exposé de nos expériences sur le lapin.

Afin que le lecteur puisse se rendre exactement compte dans quelles circonstances et de quelle manière nous avons expérimenté, et puisse juger ainsi par lui-même de la portée de nos données et de nos conclusions, précisons d'abord notre technique.

A part le lapin XXIX, tous les animaux mis en expérience étaient des animaux adultes, ce que démontre leur poids toujours supérieur à 2 kilogr., dépassant même 2,5 kilogr. pour seize lapins. Dès leur entrée au laboratoire ils étaient tous (1) soumis à un régime identique consistant en 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine par jour. Après avoir été soumis à ce régime pendant une à plusieurs semaines et que nous nous étions assuré de leur état normal par un examen préliminaire (poids, appétit, selles, urines), commençait la période d'expérimentation pendant laquelle les animaux étaient pesés tous les jours, à la même heure, de 8 à 9 heures du matin, les urines et les fèces étaient recueillies. Dans ce but, les animaux étaient tenus séparément dans des cages spéciales à grille et avec une petite auge latérale pour la nourriture; l'urine émise tombe à travers la grille sur un plan incliné et s'écoule dans un flacon. C'est cette urine seule qui a été recueillie, mesurée et analysée. Il est à peine besoin de faire remarquer que toute l'urine qui sort du méat urinaire n'arrive pas dans le flacon récepteur; une partie reste adhérée aux surfaces métalliques et imprègne les crotins qu'elle rencontre. Cette partie de l'urine, respectivement ses principes fixes, est recueillie avec les fèces et l'eau acidulée qui sert à laver les cages. L'analyse des fèces et du liquide de lavage, combinée avec celle des urines, peut seule nous renseigner sur l'élimination totale de l'azote, du phosphore et du chlore. Cette dernière question fera l'objet d'un travail ultérieur; ici nous indiquons seulement la quantité et la composition de l'urine recueillie tous les matins dans le flacon récepteur. Nous restons donc dans les conditions de l'expérimentation courante. La cage étant nettoyée, l'animal pesé y était remis et recevait la ration indiquée qu'il mange généralement en 2 à 6 heures. Après que la quantité, la coloration, la réaction et la densité de l'urine étaient déterminées, nous y dosions 1° l'azote, respectivement l'urée, par la méthode à l'hypobromite seule ou par cette dernière et la méthode de KJELDAHL; 2° le phosphore par la méthode à l'acétate d'urane; 3° le chlore par la méthode de MOHR.

(1) Excepté le lapin de l'expérience I.

Comme nous n'avons jamais pratiqué le cathétérisme ou l'expression de la vessie, et cela avec intention, il est évident que les différentes données sur l'urine, et en partie aussi celles sur le poids, présentent des oscillations journalières considérables, mais celles-ci n'empêchent nullement de poursuivre la marche générale des modifications qui surviennent. Du reste, cette délimitation journalière de la sécrétion urinaire est en partie illusoire au point de vue de la désassimilation : l'appareil rénal n'est pas un filtre qui laisse tomber dans le réservoir vésical une quantité constante d'urine dans un temps donné (1).

Après une analyse préliminaire de l'urine pendant plusieurs jours, nous supprimons au matin la ration, nous mettons l'animal en état d'inanition, tout en le conservant dans les mêmes conditions, et nous continuons les analyses précitées. Nous avons ainsi expérimenté sur 32 lapins exactement, car nous n'avons éliminé de notre exposé aucune expérience. Le tableau qui résume chacune de ces expériences a été dressé de la manière suivante : pour le poids de l'animal nous nous sommes contenté d'indiquer celui du matin même du jour où la ration est supprimée pour la première fois, donc le poids au début de l'inanition, puis celui de la fin du troisième, sixième, etc., jour d'inanition, enfin celui de l'animal mort. Dans les courbes qui représentent graphiquement ces expériences (graphique A), le poids est indiqué jour par jour jusqu'à la mort. La durée de survie ainsi que la perte totale en poids sont consignées au bas des colonnes I et II. Les pertes en poids subies de trois en trois jours (perte absolue) sont exprimées dans la colonne III; en divisant cette valeur par le poids moyen de l'animal (c'est-à-dire la moyenne du poids de l'animal au début et à la fin de chaque période trijournalière) nous obtenons la perte relative en poids pendant trois jours. La colonne IV indique la quantité totale d'urine qui a été recueillie pendant trois jours et en regard, la colonne V exprime la densité moyenne des trois densités présentées par l'urine de chaque jour.

La colonne VI nous renseigne sur la quantité totale d'urée que renfermait la quantité d'urine de la colonne IV; le nombre de cc. d'azote pour o/oo donné par la méthode à l'hypobromite a été multiplié à cet effet par le facteur constant 2513 (2) et par le chiffre de l'urine, et cela sans

(1) Toutefois, quand le lapin est mis à la ration, les variations de l'urine et de l'urée ne sont pas aussi considérables que celles indiqués par H. Roger (Archives de physiologie, 1895, t. 7, p. 500); la détermination des variations quotidiennes exige évidemment la délimitation de la sécrétion urinaire par expression ou mieux par cathéterisme.

(2) Cfr. F. Spehl : *Précis du cours d'exploration clinique et de diagnostic médical*; Bruxelles, 1888, p. 92.

tenir compte ni de la pression barométrique, ni de la température, ni de l'état hygrométrique, etc. La précision y perd, mais les écarts qui en résultent comme ceux qui résultent de la manière de recueillir les urines, sont de loin inférieurs aux écarts d'élimination que présente l'animal pendant l'inanition. Du reste, nous démontrerons plus loin par la comparaison des analyses à l'hypobromite avec celles au KJELDAHL, le degré de confiance qu'on peut avoir dans l'exactitude de nos chiffres.

Les quantités de Ph_2O_5 et de NaCl des colonnes VII et VIII ont été également obtenues en additionnant les données des analyses journalières des urines.

Il va de soi que certaines analyses n'ont pu être exécutées faute d'une quantité suffisante de liquide urinaire, que d'autres ont échoué par accident ou sont incertaines dans leur résultat (car elles n'ont été répétées que dans le cas de discordance observée immédiatement), de sorte qu'il existe dans quelques expériences certaines lacunes qui n'ont pu être comblées, mais au sujet desquelles les données des jours qui précèdent ou qui suivent, ou celles d'autres expériences nous donnent suffisamment de renseignements. Les expériences sont classées, dans l'exposé suivant, d'après la durée de survie, par ordre décroissant.

Lapin I.

I	II	III		IV	V	VI	VII	VIII
	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			227	1.022	2.7	0.48	0.85
» 3—0 »	2570			248	1.025	2.7	0.60	0.77
Inanition : 1—3 jour	2292	278	11.4	71	1.032	2.6	0.25	0.39
» 3—6 »	2063	229	10.5	62	1.033	1.7	0.29	0.26
» 6—9 »	1900	163	8.3	53	—	1.0	0.18	0.29
» 9—12 »	1763	137	7.4	28	—	0.8	0.06	0.20
» 12—15 »	1657	106	6.2	21	—	0.5	0.06	0.03
» 15—18 »	1553	104	6.4	28	—	1.0	0.05	0 04
» 18—21 »	1454	99	6 6	44	—	1 7	0.05	0.06
» 21—24 »	1335	119	8.5	51	1.041	2.0	0.13	0.26
Mort au 25—26 »	1305			20				
Perte totale en poids	1265	49.2 %						

Remarques. Au lieu de la ration habituelle, cet animal a reçu 400 gr. de carottes et 100 gr. d'avoine, il mangea en moyenne par jour environ 300 gr. de carottes et 100 gr. d'avoine. La perte trijournalière en poids pendant l'inanition devient de moins en moins considérable jusqu'au 21[e] jour, puis elle augmente rapidement; la perte relative en poids minimale correspond avec le minimum d'urine et d'urée (12—15 jours). La quantité d'urine diminue et augmente parallèlement à la perte relative en poids; il en est de même pour l'urée qui est remarquablement minime avant et pendant l'inanition. L'élimination du phosphore présente une diminution analogue à celle de l'urée mais un peu en retard sur celle-ci, tandis que celle du chlore se fait synchroniquement. Tandis que chez la plupart des autres lapins qui ont tous supporté moins longtemps l'inanition, l'autopsie ne révéla plus l'existence de quantités sensibles de graisse, celui-ci présentait encore du tissu graisseux en abondance autour des reins, de l'épiploon, etc.

Lapin II.

	Poids de l'animal en gr.	Perte en poids en gr.		Urine totale en cc.	Densité moyenne	Urée totale en gr.	Ph_2O_5 total en gr.	NaCl total en gr.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			200	1.025	6.4	0.44	0.56
» 3—0 »	2640			219	1.035	5.0	0.39	0.32
Inanition : 1—3 jour	2350	290	11 6	163	1.023	2.9	0.32	0.28
» 3—6 »	2050	300	13.6	123	1.032	5.4	0.83	0.30
» 6—9 »	1791	259	8.9	117	1.041	5.2	0.31	0,41
» 9—12 »	1605	186	10 9	72	1.043	4.0	0.16	0.19
» 12—15 »	1478	127	8.2	59	1.043	3.7	0.12	0.08
» 15—18 »	1360	118	8.3	39	—	2.3	0.07	0.10
» 18—21 »	1267	93	7.1	26	—	1.6	—	0.05
» 21—24 »	1160	107	8.8	13	—	—	—	—
Mort au début du 25 »	1155							
Perte totale en poids	1485	56,2 %						

Remarques. La perte absolue comme la perte relative en poids présentent des variations quelque peu irrégulières, mais qui rentrent toutefois dans le type général des expériences suivantes. L'urine diminue de plus en plus jusqu'à la mort; la densité augmente de plus en plus, tandis que l'urée, le phosphore et le chlore augmentent d'abord notablement (3—9 j.), puis diminuent (9—21 jours).

Lapin III.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.	OBSERVATIONS
		Absolue	Relat. o/o						
Avant l'inanit. : 6 – 3 j.	—			399	1.022	4 2	0.21	0.74	
» 3—0 j.	2970			304	1.024	3.1	0.27	0.53	
Inanition : 1— 3 jour	2612	358	12.8	174	1.027	4.1	0.27	0.46	Réaction de GMELIN depuis le 2e jour jusqu'à la mort.
» 3— 6 »	2408	204	8.1	90	1 032	5.2	0.25	0 34	
» 6— 9 »	2260	148	6.3	84	1.035	4 1	0.28	0.52	
» 9—12 »	2142	118	5.4	60	1.037	3.4	0 24	0 26	
» 12—15 »	2012	130	6.3	60	1.042	3 7	0.28	0 24	On lui donne ration entière au début du 22e jour d'inanition; nonobstant il meurt dans la nuit du 22-23e jour.
» 15—18 »	1893	119	6.1	57	1.040	3.5	0 22	0.16	
» 18—21 »	1774	119	6.3	59	1.039	3 6	0.19	0.14	
Perte totale en poids	1196	40.3 %							

REMARQUES. On lui donne à manger au début du 22e jour; notre but était d'étudier le retour à l'état normal sous le régime indiqué; la ration rapidement dévorée a été peut-être la cause de la mort. Nous avons pris la précaution, dans les expériences analogues (expériences V, IX, XI), de ne donner d'abord qu'une petite fraction de la ration. — Perte trijournalière en poids d'abord décroissante; élimination décroissante d'urine; augmentation progressive de la densité jusqu'au 15e jour; urée plus notable du 3e au 6e jour, puis relativement constante du 9e—21e jour; le phosphore et le chlore en proportion correspondante à celle de l'urée mais avec retard ou avance.

Lapin IV.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat o/o					
Avant l'inanition : 6–3 jour	—			212	1.022	2.8	0.27	0.49
» 3–0 »	2668			289	1.020	3.0	0 21	0.35
Inanition : 1— 3 jour	2420	248	9.7	113	1.028	2 3	0.21	0.41
» 3— 6 »	2223	197	8.9	106	1.032	5.3	0.36	0.37
» 6— 9 »	2047	176	8.2	95	1.038	5.3	0.47	0 35
» 9—12 »	1900	147	7 4	72	1.041	4.5	0.26	0.13
» 12—15 »	1742	158	8.7	76	1.045	5.1	0.31	0.18
» 15—18 »	1571	171	10.3	83	1.045	5.4	0.23	0.18
» 18—21 »	1378	193	13.1	135	1.042	7.9	0.47	0.25
Mort à la fin du 21 »	1378	—						
Perte totale en poids	1290	48.3 %						

REMARQUES. Ce lapin entré avec un poids de 2320 gr. a été soumis au régime indiqué pendant deux mois et a donc gagné en poids au-delà de 300 gr. Pendant l'inanition, diminution progressive de la perte absolue et relative en poids jusqu'au 9e-12e jour, ensuite augmentation progressive. Même marche pour l'urine : densité successivement croissante jusqu'au 12e-18e jour, puis au 18e jour léger abaissement. L'urée est presque doublée à partir du 3e—9e jour et quadruplée du 18e—21e jour. Le phosphore, loin de diminuer, augmente également, tandis que le chlore diminue de plus en plus, puis augmente à partir du 12e jour.

Lapin V.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR. Absolue	Relat. o/o	URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			345	1.023	3.4	0.21	0.84
» 3—0 »	2628			232	1.023	2.9	0.16	0.60
Inanition : 1—3 jour	2329	299	12.1	203	1.028	4.2	0.21	1.06
» 3—6 »	2120	209	9.4	96	1.045	5.6	0.27	0.27
» 6—9 »	1923	197	9.3	71	1.046	4.7	0.17	0.31
» 9—12 »	1753	170	9.2	56	1.048	3.6	0.17	0.31
» 12—15 »	1631	122	7.2	44	1.048	2.7	0.12	0.37
» 15—18 »	1507	124	7.9	60	1.050	4.1	0.16	0.15
» 18—21 »	1361	146	10.2	88	1.056	6.7	0.23	0.33
Perte totale en poids	1267	44.4 %						

REMARQUES. Poids au moment d'entrée : 2670 gr.; 38 jours après, début de l'inanition, 2628 gr.; perte absolue et relative décroissante d'abord, croissante à partir du 15e jour; la durée de l'inanition, la perte totale en poids et l'élimination urinaire indiquant que la mort était prochaine, nous lui donnons au début du 22e jour 10 gr. d'avoine, 20 gr. de carottes; le 23e jour, 20 gr. d'avoine et 40 gr. de carottes, etc.; l'animal se remet; il est soumis ultérieurement à deux nouvelles inanitions. Comparez expériences XI et XX.

Lapin VI.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			389	1.018	3.2	0.20	0.92
» 3—0 »	2790			249	1.020	2.8	0.19	0.71
Inanition : 1—3 jour	2451	239	9.3	221	1.025	4.1	0.22	1.20
» 3—6 »	2236	215	9.2	119	1.041	5.8	0.31	0.32
» 6—9 »	2078	158	7.3	42	1.051	3.0	0.10	0.20
» 9—12 »	1930	148	7.4	62	1.041	3.6	0.11	0.10
» 12—15 »	1760	170	9.2	65	1.044	5.0	0.16	0.19
» 15—18 »	1570	190	11.4	109	1.041	7.6	0.33	0.20
Mort au 18—19 »	1538			16				
Perte totale en poids	1252	44.1 %						

Remarques. Tandis que l'augmentation de la perte absolue en poids ne survint chez le lapin V qu'au 15e jour et chez les lapins II et I qu'au 21e jour, ici, comme chez le lapin IV, elle se manifeste déjà à partir du 12e—15e jour; il en est de même pour l'augmentation de l'urine, qui débute plus tôt. L'urée est presque double de la moyenne normale du 1r—6e jour; au moins égale à la normale du 6e—12e jour; puis triple de celle-ci du 12e—18e. Ici de nouveau, le phosphore présente les oscillations de l'urée mais sans atteindre une augmentation proportionnelle. Il en est de même pour le chlore, qui oscille comme le phosphore après avoir présenté une diminution brusque.

Lapin VII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			318	1.024	4.3	0.15	0.68
» 3—0 »	2815			311	1.021	4.4	0.25	0.42
Inanition : 1—3 jour	2471	344	13.1	247	1.030	8.4	0.47	0.78
» 3—6 »	2180	291	12.1	147	1.043	8.5	1.02	0.51
» 6—9 »	2020	160	7.6	101	1.044	6.5	0.59	0.38
» 9—12 »	1840	180	9.3	28 ?	1.040	?	0.24	?
» 12—15 »	1682	158	8.9	101	1.042	7.5	0.52	0.12
» 15—18 »	1443	239	15.3	120	1.043	8.9	0.66	0.15
Mort au 18—19 »	1400							
Perte totale en poids	1415	53.3 %						

REMARQUES. L'animal, entré avec un poids de 2560 gr., avait atteint par le régime indiqué le poids de 2815 gr. après 20 jours (début de l'inanition). La perte absolue en poids devient presque stationnaire du 6e—15e jour; du 15e—18e jour, elle égale presque celle du 1r—6e jour. L'urée dépasse toujours la moyenne des jours qui précédent l'inanition, avec un maximum du 1r—6e jour et du 15e—18e jour. Le phosphore présente des oscillations analogues, tandis que le chlore ne présente pas l'augmentation finale. La perte totale en poids de 53,3 o/o n'est dépassée que chez le lapin II (56,2 o/o).

Lapin VIII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			168	1.028	2 2	0 09	0.27
» 3—0 »	3032			235	1.027	5.2	0.12	0.21
Inanition : 1— 3 jour	2640	392	13 8	231	1.024	4.5	0.18	0 70
» 3— 6 »	2360	280	11.2	163	1.031	6.8	0.37	0.57
» 6— 9 »	2177	183	8.1	111	1.033	4.8	0 24	0.41
» 9—12 »	1990	187	8.9	114	1.035	5.4	0.24	0.24
» 12—15 »	1800	190	10 0	109	1.040	7 0	0.50	0.21
» 15—18 »	1550	250	14.5	154	1 037	9.8	0.41	0.43
Mort au début du 19 »	1530							
Perte totale en poids	1052	48.5 o/o						

REMARQUES. Poids au moment de l'entrée : 3132 gr.; 28 j. après, début de l'inanition : poids 3032 gr. et cela uniquement par la ration de 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine, ce qui indique manifestement que cette ration est suffisante pour conserver et donner aux lapins un poids élevé, respectivement de la graisse. Poids, urine, densité, urée et phosphore se modifient d'une manière analogue comme chez le lapin VII; le chlore est également plus notable pendant la période finale.

Lapin IX.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			421	1.019	4.6	0.38	0.31
» 3—0 »	2305			360	1 020	4.4	0.37	0.39
Inanition : 1— 3 jour	2043	262	12.1	171	1.023	3.4	0.42	0.72
» 3— 6 »	1900	143	7.3	82	1.031	4.0	0.31	0.18
» 6— 9 »	1753	147	8.1	95	1.041	5.6	0.40	0.28
» 9—12 »	1670	83	4.9	56	1.036	3.2	0.12	0.13
» 12—15 »	1486	184	11.6	101	1.035	6.3	o 31	0.31
» 15—18 »	1337	149	10.4	73	1.036	4.0	0.26	o 28
Perte totale en poids	968	42 o/o						

Remarques. Ce lapin, en recevant une ration d'abord petite puis plus grande à partir du 19e jour, soit donc après 18 jours de jeûne et une perte en poids de 42 o/o, se remit. La perte en poids du 9e—12e j. a été très minime (4.9 o/o). L'urée d'abord légèrement inférieure à la normale, la dépasse ensuite. L'élimination du phosphore et du chlore est assez variable.

Lapin X.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			361	1.021	3 3	0.25	0.86
» 3—0 »	2393			239	1.025	3 3	0.13	0.63
Inanition . 1— 3 jour	2067	326	19.6	211	1 019	4.5	0.22	0.84
» 3— 6 »	1890	177	9.1	104	1.033	5.6	0.31	0 24
» 6— 9 »	1730	160	8.8	81	1 039	4.6	0.16	0.17
» 9—12 »	1570	160	9.7	69	1.041	4 4	0.23	0.23
» 12—15 »	1422	148	9.9	89	1.041	5.7	0.25	0.21
» 15—18 »	1209	213	15.6	125	1.039	7.9	0.18	0.20
Mort au début du 19 »	1190							
Perte totale en poids	1203	50.3 o/o						

REMARQUES. La perte en poids du 1r—3e j. est très élevée par suite de la quantité notable d'urine qui a exceptionnellement une densité minime. L'urée s'élimine d'après le type déjà signalé et que nous rencontrerons encore très fréquemment, augmentation dès le début, ensuite légère diminution, puis augmentation finale notable. Le phosphore et le chlore présentent des oscillations presque synchroniques avec celles de l'urée, mais sans présenter une augmentation absolue au début de l'inanition.

Lapin XI.

	Poids de l'animal en gr.	Perte en poids en gr. Absolue	Perte en poids en gr. Relat. o/o	Urine totale en cc.	Densité moyenne	Urée totale en gr.	Ph_2O_5 total en gr	NaCl total en gr.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			281	1.023	4.3	0.34	0.34
» 3—0 »	2755			353	1.025	5.8	0.51	0.66
Inanition : 1— 3 jour	2472	283	10.8	167	1.028	4.7	0.51	0.65
» 3— 6 »	2282	190	8.1	101	1.035	5.9	0.36	0.39
» 6— 9 »	2148	134	6.1	56	1.048	3.9	0.25	0.26
» 9—12 »	1988	160	7.7	70	1.045	3.8	0.26	0.28
» 12—15 »	1842	146	7.6	59	1.043	3.9	0.24	0.26
» 15—18 »	1690	152	8.6	71	1.046	4.6	0.41	0.33
Perte totale en poids	1065	38.6 %						

REMARQUES. C'est le lapin de l'expérience V (lapin dont l'histoire est donnée en détail plus loin) qui est remis en inanition après avoir regagné son poids initial; mais ici nous avons prolongé l'inanition seulement pendant 18 jours, pour éviter sûrement la mort. La quantité d'urée des 6 jours qui précèdent immédiatement l'inanition a dépassé d'un tiers environ celle des jours antérieurs et elle est de cette manière de même valeur que celle du 1r—6e jour d'inanition. Les modifications de poids, d'urine, d'urée, de phosphore et de chlore se produisent sensiblement comme lors de la première inanition.

Lapin XII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR. Absolue	PERTE EN POIDS EN GR. Relat. o/o	URINE TOTALE EN GR.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			361	1.020	3 8	0 53	0.98
» 3—0 »	2150			326	1.022	3 5	0 63	0 88
Inanition : 1— 3 jour	1910	240	11.3	129	1.036	4 4	0.80	0.41
» 3— 6 »	1772	138	7.5	59	1.045	3.3	0 25	0 35
» 6— 9 »	1669	103	5.9	32	1.047	1.7	0 11	0.19
» 9—12 »	1570	99	6.1	37	—	1.6	0.16	0.17
» 12—15 »	1482	88	5.7	17	—	1.2	0.07	0.04
Mort au 17 »	1452			0				
Perte totale en poids	698	32 5 o/o						

Remarques. L'augmentation finale de la perte en poids, de l'urine, etc., manque ici; l'autopsie de l'animal démontra l'existence d'un pannicule adipeux très marqué surtout autour des reins, cœur, épiploon, etc. La tuberculose ou la coccidiose (le foie renfermait un grand nombre de points blancs, tubercules?) est peut être en partie la cause de la marche irrégulière de l'inanition et de la mort après une perte en poids de 32,5 o/o seulement. L'urine présenta la réaction de Gmelin dès le premier jour de l'inanition.

Lapin XIII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR. Absolue	PERTE EN POIDS EN GR. Relat. o/o	URINE TOTALE EN GR.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			270	1.021	2.9	0 27	0.68
» 3—0 »	2061			310	1.018	1.7	0.28	0.76
Inanition : 1— 3 jour	1790	271	14.1	146	1.026	2 5	0.18	0.78
» 3— 6 »	1600	190	11.2	70	1.038	3.6	0 27	0.16
» 6— 9 »	1476	124	8.1	65	1.038	3 3	0.18	0.16
» 9—12 »	1344	132	9.4	52	1.041	3.4	0.23	0.14
» 12—15 » (1)	1275	69	5.3	66	1.048	4.2	0.20	0.22
» 15—17 »	1135	140	11.6	105	1.039	5.5	0.18	0.25
Mort au 16—17 »	1117							
Perte totale en poids	944	45.8 o/o						

(1) Le 15e jour l'animal par suite d'une inattention put s'échapper de la cage et mangea environ 100 gr. de carottes; de là les chiffres insolites des jours 12—15.

REMARQUES. Poids de l'animal à l'entrée, 2175 gr.; 3o jours plus tard, 2061 gr.; la perte en poids et la quantité d'urine, d'abord élevées, décroissent ensuite et s'élèvent finalement; la densité s'élève successivement pour s'abaisser légèrement, comme toujours, à l'approche de la mort. L'élimination de l'urée est stationnaire du 3e—12e j., puis s'élève considérablement comme dans les expériences X, VIII, VII, VI, V et IV. L'élimination du phosphore se maintient un peu au dessous de la moyenne qui existait pendant l'alimentation. Le chlore, par contre, présente une chute brusque à partir du 3e jour de l'inanition.

Lapin XIV.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			364	1.022	4.9	0.50	0.44
» 3—0 «	2618			344	1.022	4.7	0 52	0.41
Inanition : 1—3 jour	2317	301	12 2	173	1.026	4.7	0 45	0 81
» 3—6 »	2096	221	10 01	138	1.034	6.3	0.54	0.36
» 6—9 »	1895	201	10 0	103	1.037	5.4	0.33	0.27
» 9—12 »	1737	168	9.03	85	1.043	5.7	0.25	0.30
» 12—15 »	1533	204	12.5	105	1.041	6.8	0.41	0.39
Mort au début du 17 »	1445			69	1.036	3.2	0.30	0 33
Perte totale en poids	1173	44.8 %						

REMARQUES. 40 jours avant l'inanition, moment de l'entrée, le poids était de 2540 gr. Le minimum de perte en poids et d'urée existe au 9e—12e jour. La densité présente une marche régulièrement ascendante. La quantité d'urée est notable du 3e—15e jour. Le 16e jour elle s'élève encore. Le phosphore et le chlore varient d'une manière analogue à l'urée.

Lapin XV.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			336	1.019	3.2	0.26	0.55
» 3—0 »	2800			217	1.028	3.1	0.18	0.34
Inanition : 1— 3 jour	2400	400	15.4	171	1.023	4.0	0.17	0.61
» 3— 6 »	2159	241	10.6	142	1.038	8.0	0.28	0.51
» 6— 9 »	1993	166	7.9	74	1.044	5.2	0.18	0.22
» 9—12 »	1855	138	7.2	65	1.048	4.3	0.18	0.21
» 12—15 »	1629	246	12.9	126	1.043	8.7	0.25	0.22
Mort du 15—16 »	1575			20	1.035	1.1	0.04	0.02
Perte totale en poids	1225	43.8 %						

Remarques. Poids au moment de l'entrée, 2342 gr.; 40 jours après, 2800 gr. par la ration habituelle. A la perte considérable du 1—3[e] j. de l'inanition a contribué la diarrhée qui exista au 1[r] jour. La perte en poids, l'urine et la densité présentent les oscillations déjà fréquemment signalées. L'urée présente d'abord une augmentation, puis une diminution, enfin une augmentation notable; c'est la même oscillation que nous avons rencontrée, surtout chez les lapins V et VI, mais s'y faisant plus lentement. Le phosphore oscille comme l'urée, tandis que l'élimination du chlore se fait à peu près comme chez les lapins XIII et XIV.

Lapin XVI.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			250	1.021	3.0	0.23	0.34
» 3—0 »	2513			297	1.021	3.0	0.37	0.56
Inanition : 1— 3 jour	2171	342	14.6	142	1.027	2.7	0.15	0.56
» 3— 6 »	2000	171	8.2	99	1.035	5.6	0.27	0.32
» 6— 9 »	1845	155	8.1	75	1.043	4.4	0.26	0.21
» 9—12 »	1700	145	8.2	75	1.046	4.6	0.31	0.07
» 12—15 »	1454	276	15.6	153	1.032	5.9	0.34	0.34
Mort du 15—16 »	1420			24	1.030	0.8	0.04	0.05
Perte totale en poids	1093	43.5 %						

REMARQUES. Le lapin entré avec un poids de 2285 gr., avait atteint, 56 jours après (début de l'inanition), 2513 gr.; après la chute rapide en poids des trois premiers jours survient une période presque stationnaire, non seulement pour la perte en poids, mais aussi pour l'élimination de l'urée e du phosphore.

Lapin XVII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			369	1.019	3.4	0.48	0.58
» 3—0 »	2863			340	1.021	4.0	0.27	0.82
Inanition : 1— 3 jour	2560	303	11.2	187	1.023	3.5	0.22	0.70
» 3— 6 »	2334	226	9.2	133	1.039	8.0	0.41	0.37
» 6— 9 »	2110	224	10 1	92	1.039	5.7	0.30	0.39
» 9—12 »	1840	270	13.7	147	1.044	9.7	0.35	0.50
» 12—14 »	1661	179	10.2	125	1.035	6.0	0.20	0.34
Mort à la fin du 14 »	1620							
Perte totale en poids	1243	43.4 %						

REMARQUES. Poids d'entrée (38 jours avant l'inanition), 2627 gr.. La perte relative en poids du 1r—3e jour diminue peu du 3e—6e jour, puis augmente notablement. L'urine diminue jusqu'au milieu de l'inanition, puis se relève notablement. La densité diminue dans l'urine du 12e—14e jour. L'urée présente ici de 3 en 3 jours les oscillations typiques : stationnaire ou diminuée par rapport à la normale du 1r—3e jour; augmentation considérable du 3e-6e jour; diminution marquée du 6e-9e jour; augmentation très considérable du 9e-14e jour. Le phosphore s'élimine avec les mêmes variations, tandis que le chlore augmente seulement vers la mort.

Lapin XVIII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR. Absolue	Relat. o/o	URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			350	1.019	5.7	—	—
» 3—0 »	2697			320	1.029	5.3	0.24	0.56
Inanition : 1— 3 jour	2392	305	11.9	215	1.028	5.7	0.30	0.90
» 3— 6 »	2183	209	9.1	147	1.037	8.1	0.44	0.65
» 6— 9 »	1960	223	11.5	87	1.039	4.7	0.20	0.26
» 9—12 »	1690	270	14.8	160	1 049	9.8	0.27	1.50
» 12—14 »	1506			126	1 036	5.6	0.16	0.60
Perte totale en poids	1191	44.2 %						

Remarques. Ce lapin se comporte absolument comme le précédent.

Lapin XIX.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR. Absolue	Rel at.o/o	URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			—	—	—	—	—
» 3—0 »	2090			287	1.026	3 2	0.32	0.35
Inanition : 1— 3 jour	1752	338	17.6	230	1 026	3.7	0.41	0.99
» 3— 6 »	1576	176	10.6	91	1 034	4.0	0.27	0.33
» 6— 9 »	1421	155	10.3	76	1.041	4.2	0.46	0.14
» 9—12 »	1278	143	10.6	71	1.045	4.3	0.38	0.26
» 12—14 »	1155	123	10.1	91	1.046	5.4	0.30	0.33
Mort du 14—15 »	1130							
Perte totale en poids	960	45.9 %						

Remarques. Perte absolue en poids de moins en moins considérable, tandis que la perte relative reste à peu près constante du 3e—12e jour. L'urine diminue de plus en plus jusqu'au 12e jour; du 12e—14e jour, elle augmente notablement. La densité augmente jusqu'à la mort. L'urée augmente peu à peu du 1r—12e jour et brusquement du 12e jour jusqu'à la mort (5,4 gr. en 2 jours). Le chlore présente une augmentation considérable du 1—3e jour, comme chez les lapins XIV, VIII, VI et V.

Lapin XX.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			268	1.025	2.5	0.41	0.62
» 3—0 »	2632			254	1.022	2.3	0.41	0.62
Inanition : 1— 3 jour	2313	319	12.5	136	1.024	3.0	0.65	0.51
» 3— 6 »	2142	171	7.7	97	1.041	5.4	0.70	0.31
» 6— 9 »	1972	170	8 3	87	1.042	5.3	0.53	0.25
» 9—12 »	1777	195	10.4	96	1.045	6.3	0.87	0.34
» 12—15 »	1554			150	1.036	6.0	0.82	0.43
Perte totale en poids	1078	40.9 %						

REMARQUES. Troisième et dernière inanition du lapin V et XI, 123 jours après la première et 27 jours après la deuxième inanition. Augmentation presque progressive d'urée et de phosphore, mais diminution d'abord, puis augmentation de chlore.

Cette triple expérience d'inanition chez le même lapin démontre, entre autres, la résistance variable d'après l'état de nutrition; la première fois il supporta l'inanition pendant 21 jours, la deuxième fois pendant 18 jours et dans l'expérience ci-dessus il meurt déjà du 14e—15e jour.

Lapin XXI.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			213	1 023	3.0	0.13	0.16
» 3—0 »	2425			301	1 026	3.4	0.17	0.75
Inanition : 1— 3 jour	2200	225	9.7	118	1 035	4 6	0.17	0.52
» 3— 6 »	1988	212	10.1	103	1.040	5.7	0.29	0.44
» 6— 9 »	1810	178	9.4	77	1.042	4,5	0.21	0.24
» 9—12 »	1554	256	15.2	140	1.040	6 2	0.22	0.38
Mort du 13—14 »	1482			42	1.038	2.1	0.08	0.06
Perte totale en poids	943	38.8 %						

Remarques. 40 jours avant l'inanition, à son entrée, le lapin avait un poids de 2950 gr.; il a donc diminué de 525 gr.; augmentation progressive de l'urée, tandis que l'élimination du phosphore s'accroît à peine; le chlore diminue jusqu'à la dernière période trijournalière. Foie congestionné, brun, très petit, poids 24,5 gr.; vésicule biliaire minuscule, quelques points blancs et lignes blanches à la surface.

Lapin XXII.

	Poids de l'animal en gr.	Perte en poids en gr.		Urine totale en cc.	Densité moyenne	Urée total en gr.	Ph_2O_5 total en gr.	NaCl total en gr.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6–3 jour	—			362	1.019	2 8	0.13	0.82
» 3—0 »	2467			317	1.016	1.5	0.10	0.68
Inanition : 1–3 jour	2180	287	12.4	168	1.023	2.1	0.21	0.80
» 3–6 »	1970	210	10.1	110	1 033	4.4	0 41	0.42
» 6–9 »	1767	203	10.8	76	1.038	3.9	0 25	0.18
» 9–12 »	1620	147	8.6	75	1.040	5.7	0.23	0.22
Mort du 13–14 »	1550			51	1.032	2.2	0.13	0.19
Perte totale en poids	917	37.2 %						

Remarques. Poids à l'entrée, 2500 gr.; début de l'inanition, 48 jours après. L'augmentation finale de la perte en poids avec émission plus considérable d'une urine moins dense ne survient que le 13e et dernier jour de l'inanition. L'urée s'accroît progressivement jusqu'à la mort, à part une légère diminution du 6e–9e jour. Le dernier jour de survie, il existe également une augmentation manifeste de phosphore et de chlore. Tubercules dans le foie.

Lapin XXIII.

	Poids de l'animal en gr.	Perte en poids en gr.		Urine totale en cc.	Densité moyenne	Urée total en gr.	Ph_2O_5 total en gr.	NaCl total en gr.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6–3 jour	—			377	1.025	6.0	0.70	0.69
» 3–0 »	3080			317	1.021	5.0	0 46	0.52
Inanition : 1–3 jour	2680	400	13 9	171	1.029	4.5	0.50	0.71
» 3–6 »	2406	274	10.8	110	1.030	4.8	0.38	0.32
» 6–9 »	2112	294	13.1	125	1.034	7.3	0.84	0.44
» 9–12 »	1800	312	15.9	183	1.040	11.9	1.17	0.56
Mort au 12 »	1780			12				
Perte totale en poids	1300	42.2 %						

Remarques. Ce lapin avait été employé antérieurement pour l'étude de l'action d'un poison, ce qui explique la mort de l'animal avec un poids exceptionnellement élevé. La quantité d'urine est toujours notable. L'urée et le phosphore sont très considérables du 6e—12e jour, ce qui indique manifestement une décomposition considérable des albumines. Le chlore augmente aussi, mais non dans les mêmes proportions.

Lapin XXIV.

	Poids de l'animal en gr.	Perte en poids en gr.		Urine totale en cc.	Densité moyenne	Urée totale en gr.	Ph_2O_5 total en gr.	NaCl total en gr.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			317	1.021	3.9	0.30	0.71
» 3—0 »	2454			268	1.024	2.3	0.17	0.64
Inanition : 1— 3 jour	2086	368	16.2	253	1.028	6.0	0.40	0.74
» 3— 6 »	1848	238	12.1	142	1.039	7.9	0.29	0.31
» 6— 9 »	1552	296	17.4	136	1.047	8.6	0.33	0.71
» 9—12 »	1308	244	17.1	173	1.041	13.1	0.64	0 40
Mort à la fin du 12 »	1308							
Perte totale en poids	1146	46.7 %						

Remarques. Perte notable en poids endéans les 12 jours d'inanition; quantité considérable d'urine; augmentation rapide de l'urée, en partie aussi du phosphore.

Lapin XXV.

	Poids de l'animal en gr.	Perte en poids en gr.		Urine totale en cc.	Densité moyenne	Urée totale en gr.	Ph_2O_5 total en gr.	NaCl total en gr.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			234	1.019	2.1	0.31	0.69
» 3—0 »	2077			236	1.023	2.5	0.30	0.56
Inanition : 1— 3 jour	1820	257	13.2	100	1 033	2.8	0.40	0.51
» 3— 6 »	1650	170	9.7	98	1.038	2 6	0.32	0.32
» 6— 9 »	1428	222	14.4	151	1.041	8.7	0.51	0.21
» 9—12 »	1200	198	14.9	131	1.033	7.5	0.31	0.18
Mort du 11—12 »	1200							
Perte totale en poids	877	42 2 %						

Remarques. Perte rapide en poids; urée surtout considérable du 6e—12e jour; réaction de Gmelin dès le premier jour de l'inanition.

Lapin XXVI.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Rela o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			249	1.019	2.7	0.37	0 46
» 3—0 »	2209			203	1.022	2.3	0.17	0 50
Inanition : 1— 3 jour	1892	317	15 4	89	1.031	2.8	0 33	0.30
» 3— 6 »	1691	201	11.2	113	1.028	3.7	0 37	0.34
» 6— 9 »	1497	194	12.2	69	1.030	3.7	0 29	0.13
» 9—12 »	1261	236	17.1	122	1.037	7.0	0 50	0.20
Mort au début du 13 »	1261							
Perte totale en poids	948	42.9 %						

REMARQUES. Le lapin se comporte comme les deux précédents et comme les suivants : mort dans un délai relativement court, pertes en poids relative et absolue considérables; urine toujours abondante et consécutivement d'une densité moins élevée; urée et phosphore en quantités croissantes; le chlore va plutôt en diminuant, excepté du 9e—12e jour; réaction de GMELIN dès le premier jour.

Lapin XXVII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			315	1.022	2 4	0.13	0.61
» 3—0 »	2420			325	1.022	2.3	0.16	1.01
Inanition : 1— 3 jour	2095	325	14.14	154	1.028	3.2	0.27	0.77
» 3— 6 »	1865	230	11.6	137	1.036	6 4	0.52	0.45
» 6— 9 »	1600	265	15.7	117	1.047	8 4	0 56	0.40
Mort du 10—11 »	1440			120	1.047	5.8	0.34	0 60
Perte totale en poids	980	40.5 %						

REMARQUES. Ce lapin avait déjà servi quelque temps auparavant à d'autres expériences et avait présenté, entre autres phénomènes, de l'hémoglobinurie. Pendant l'inanition, urine abondante, élimination croissante de l'urée et du phosphore, plutôt diminution du chlore.

Lapin XXVIII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR. Absolue	Relat. o/o	URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			226	1.027	4 4	0.20	0.33
» 3—0 »	2705			173	1.030	5.2	0.14	0.21
Inanition : 1— 3 jour	2394	311	12.2	194	1.028	6.4	0.28	0.25
» 3— 6 »	2125	269	11.9	237	1.034	12.6	0.54	0.74
» 6— 9 »	1708	417	21.8	301	1.031	17.2	0.68	0.63
Mort du 10—11 »	1575			98	1.038	5.4	0.24	0.13
Perte totale en poids	1130	41.8 %						

REMARQUES. Avant l'inanition les selles étaient un peu molles; il existait également un certain degré d'inappétence. Pendant l'inanition : urine très abondante, quantité colossale d'urée; le phosphore et le chlore augmentent également.

Lapin XXIX.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR. Absolue	Relat. o/o	URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			187	1.027	2.7	0.31	0.64
» 3—0 »	1558			270	1.021	2.7	0.43	0.46
Inanition . 1— 3 jour	1370	188	12.8	124	1.023	2.3	0.36	0.30
» 3— 6 »	1230	140	10.8	121	1.030	3.8	0.50	0.58
» 6— 9 »	991	239	20.2	99	1.038	4.3	0.63	0.25
Mort du 9—10 »	850			67	1.027	1.3	0.19	0.22
Perte totale en poids	708	45 4 %						

REMARQUES. Ce lapin non adulte appartient à une grande race. Entré avec un poids de 1320 gr., il augmenta successivement en poids et avait atteint après 15 jours, début de l'inanition, le poids de 1558 gr. — Cette expérience fut faite en vue de s'orienter au moins sur la manière de se comporter des animaux jeunes, sous notre régime d'abord, et pendant l'inanition ensuite. La polyurie est très marquée au dernier jour de la vie; l'urine est très peu dense. Augmentation de l'urée et du phosphore du 6e—9e jour.

Lapin XXX.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			216	1.019	3.2	0.08	0.27
» 3—0 »	2435			250	1.026	3.0	0.10	0.23
Inanition : 1— 3 jour	2062	373	12.1	178	1.033	5.3	0.17	0.34
» 3— 6 »	1820	242	12 5	142	1.038	7.9	0.34	0.38
» 6— 9 »	1470	350	21.3	206	1.041	10.3	0.45	0.64
Mort du 9—10 »	1400			43	1.032	2.3	0.08	0.04
Perte totale en poids	1035	42.5 %						

Remarques. Poids au moment de l'entrée 2558 gr.; 28 jours plus tard, début de l'inanition, poids de 2438 gr.; n'a présenté aucun symptôme morbide. L'autopsie révéla une congestion plus marquée des poumons, le foie était rouge brun avec un point blanc à la surface et quelques taches blanches. Ascension graduelle et notable de l'urée, du phosphore et du chlore.

Lapin XXXI.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			207	1.020	2.1	0.10	0.49
» 3—0 »	2365			320	1.026	4.4	0.21	0.41
Inanition : 1 — 3 jour	2051	314	14.2	146	1.033	5.8	0.29	0.26
» 3 — 6 »	1682	369	20.1	213	1.036	10.8	0.66	0.63
Mort du 7 — 8 »	1452	230		143	1.037	8.2	0.32	0.48
Perte totale en poids	913	38.6 %						

Remarques. Plus d'un mois auparavant, ce lapin avait servi à d'autres expériences; quelques jours avant l'inanition il avait encore présenté une légère albuminurie avec quelques globules rouges et blancs dans l'urine. Augmentation rapide de l'urée, du phosphore et du chlore pendant l'inanition.

Lapin XXXII.

	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	PERTE EN POIDS EN GR.		URINE TOTALE EN CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE EN GR.	Ph_2O_5 TOTAL EN GR.	NaCl TOTAL EN GR.
		Absolue	Relat. o/o					
Avant l'inanition : 6—3 jour	—			238	1.030	4.1	0.21	0.57
» 3—0 »	2710			150	1.034	5.6	0.30	0.24
Inanition : 1 — 3 jour	2229	481	15.4	247	1.029	9.0	0.46	0.35
» 3 — 6 »	1810	419	20.7	278	1 038	15.9	0.55	0.62
Mort du 6 — 7 »	1588	222		131	1.037	6.6	0.24	0.31
Perte totale en poids	1122	41.4 °/o						

Remarques. Avant l'inanition, il présenta pendant 2 jours une forte diarrhée et une inappétence partielle. Entré avec un poids de 3033 gr.; 28 jours plus tard, début de l'inanition : perte considérable du poids en ce laps de temps; quantité colossale d'urée surtout du 3e -6e jour; augmentation du phosphore et du chlore.

Le lecteur, habitué au maniement des chiffres et spécialement de ceux qui concernent l'élimination urinaire, qui aura eu la patience d'examiner les tableaux précédents, aura déjà saisi les modifications générales déterminées par l'inanition et prévu les conclusions auxquelles nous arriverons; toutefois, comme une représentation graphique, dans un système coaxial, tout en enlevant partiellement aux valeurs leur caractère absolu, — ce qui n'est pas un inconvénient sérieux dans le cas présent — fait mieux ressortir les rapports et les conclusions qui en découlent, nous avons porté sur un papier millimétrique les différentes données de nos 32 expériences. La valeur de chaque division de l'abscisse (1 ctm.) équivaut toujours à 3 jours : à droite de l'ordonnée, pendant l'inanition (+); à gauche, avant l'inanition (—), tandis que la valeur de chaque division de l'ordonnée a dû évidemment varier pour les diverses données : chaque division de l'ordonnée de la courbe des poids est égale à 200 gr.; pour l'urine, elle est de 50 cc., pour l'urée à 1,0 gr.; pour Ph_2O_5 et NaCl à 0,10 gr.. La série des 32 expériences portées ainsi sur du papier millimétrique, l'une au dessous de l'autre, a donné un tableau de 1,7 m. de hauteur et de 0,67 m. de largeur, qui a été réduit ensuite par la photographie et reproduit par la lithographie. Le graphique ainsi obtenu permet d'embrasser d'un seul coup d'œil l'ensemble de ces 32 expériences.

Dégageons de ce graphique, en nous rapportant aux moments voulus aux données absolues, les conclusions générales concernant la durée de l'inanition, les pertes en poids absolue et relative, l'élimination de l'urine, la densité de ce liquide, l'élimination de l'urée, du phosphore et du chlore.

Examinons en premier lieu la durée de l'inanition et la perte en poids; à cet effet, résumons d'abord dans un tableau les données éparses de la littérature sur cette même question et faisons le suivre du tableau qui résume nos propres données.

NOMS DES AUTEURS	POIDS DU CORPS EN GR.		PERTE EN POIDS DU CORPS		DURÉE DE L'INANITION
	INITIAL	FINAL	ABSOLUE	RELATIVE	
CHOSSAT (1)	1092	660	432	40	9—10
»	1354	884	467	34	6
»	1433	992	441	31	11—12
»	1511	931	580	38	16—17
»	1812	1023	789	43	18—19
FRERICHS (2)	1698	—	—	—	3-4
BISCHOFF (3)	1435	1206	—	—	8
»	1541	1103	—	—	6
WEISKI (4)	2100	1060	1040	49.5	31—32?(5)
»	2000	1040	960	48	26—27
ANREP (6)	1095	740	355	32.4	7—8
»	1282	718	564	43.2	9—10
»	1635	1290	345	21.1	7—8
RÜBNER (7)	2091	1429	562	22.1	9
»	2985	2029	856	28.7	10
»	2341	1388	953	40.5	19
»	1813	—	—	—	4
»	1506	761	745	42.8	19

(1) CH. CHOSSAT : *Recherches expérimentales sur l'inanition*; Mémoires présentés par divers savants à l'Académie royale des sciences de l'Institut de France, 1843, p. 449.

(2) Loc. cit., S. 491.

(3) Loc. cit., S. 119.

(4) H. WEISKI : *Ueber Knochenzusammensetzung bei verschiedenartiger Ernährung*; Zeitschrift für Biologie, 1874, Bd. X, S. 421.

(5) A l'exemple de VOIT (Loc. cit., S. 101), mieux à même de juger presque sur place la confiance qu'on peut avoir dans les données de WEISKI, nous mettons ce point d'interrogation, quoique nous sachions, d'après une observation de RONSSE dans notre laboratoire, qu'une si longue survie peut se présenter.

(6) B. V. ANREP : *Ueber die physiologische Wirkung des Cocains*; Pfluger's Archiv, 1879, Bd. XXI, S. 69.

(7) Loc. cit., S. 218.

LAPIN	POIDS INITIAL	POIDS FINAL	PERTE TOTALE EN POIDS	PERTE EN POIDS 0/0	DURÉE DE L'INANITION EN JOURS	OBSERVATIONS
I	2570	1305	1265	49.2	25—26	
II	2640	1155	1485	56.2	24—25	
III	2970	1774	1196	40.3	21—22	Reçoit à manger après le 21e jour.
IV	2668	1378	1290	48.3	21	
V	2628	1361	1267	44.4	21	Reçoit à manger après le 21e jour.
VI	2790	1538	1252	44.1	18—19	
VII	2815	1400	1415	53.3	18—19	
VIII	3032	1530	1502	48.5	18—19	
IX	2305	1337	968	42.0	18	Reçoit à manger.
X	2393	1190	1203	50.3	18	
XI	2755	1690	1065	38.6	18	Reçoit à manger.
XII	2150	1452	698	32.5	16—17	
XIII	2061	1117	944	45 8	16—17	
XIV	2618	1445	1173	44.8	16—17	
XV	2800	1575	1225	43.8	15—16	
XVI	2513	1420	1093	43.5	15—16	
XVII	2863	1620	1243	43.4	14	
XVIII	2697	1506	1191	44.2	14—15	
XIX	2090	1130	960	45.9	14—15	
XX	2632	1554	1078	40.9	14—15	
XXI	2425	1482	943	38.8	13—14	
XXII	2467	1550	917	37.2	13—14	
XXIII	3080	1780	1300	42.2	12	
XXIV	2454	1308	1146	46.7	12	
XXV	2077	1200	877	42.2	11—12	
XXVI	2209	1261	948	42.9	12	
XXVII	2420	1440	980	40.5	10—11	
XXVIII	2705	1575	1130	41.8	10—11	
XXIX (1)	(1558)	(850)	(708)	(45.4)	(9—10)	
XXX	2435	1400	1035	42.5	9—10	
XXXI	2365	1452	913	38.6	7—8	
XXXII	2710	1588	1122	41.4	6—7	
Total	79337	44513	34824	13548	468	
Moyenne	2559	1436	1123	43.7 %	15—16	

(1) Lapin jeune, ne peut donc entrer en ligne de compte.

Les données sur la durée de l'inanition et sur la perte en poids pendant celle-ci se recueillent avec une facilité extrême; aussi est-il étonnant que, pendant l'enfance de l'expérimentation, on n'ait pas suivi la voie indiquée par CHOSSAT et fixé la science d'une manière définitive sur ce point, de manière que VOIT (1) en 1881, et nous en 1896 nous ne puissions plus dire que la durée de survie et les pertes en poids du lapin en inanition ne sont encore connues que très incomplètement. Combien disparates en effet sont les données de nos prédécesseurs! La durée de l'inanition mortelle y varie de 4 à 32 jours, les pertes en poids, au moins de 20 à 50 o/o, et cela, sans qu'une explication quelconque soit donnée de ces variations si étendues.

A ce point de vue déjà nos expériences sont certainement plus concordantes; de plus, nous sommes à même de préciser jusqu'à un certain point le pourquoi des écarts.

Établissons d'abord les moyennes : en écartant seulement le lapin XXIX qui n'était pas adulte, l'addition des poids initiaux des lapins et la division de la somme obtenue par le nombre d'animaux, nous donnent comme *poids moyen des* 31 *lapins* 2559 *gr.* qui avaient à la fin de l'inanition *un poids moyen de* 1436 *gr.* ce qui fait comme perte absolue 1123 gr. et comme *perte relative* 43,7 o/o *pour une durée d'inanition de* 15 *à* 16 *jours.*

Voilà les moyennes des données telles qu'elles ont été fournies par ces lapins qui étaient, si pas absolument, au moins relativement normaux. Mais l'étude de chaque expérience en particulier permet de préciser davantage la signification de ces moyennes. Le chiffre de 15 à 16 jours pour la durée moyenne de l'inanition est assez factice attendu que cette durée est descendue à 6—7 jours pour le lapin XXXII et est montée à 25—26 jours pour le lapin I. Nous sommes d'avis que les lapins de la race employée peuvent, lorsqu'ils sont mis en équilibre de nutrition pour la ration indiquée et ne présentent pour le reste aucune tare, supporter l'inanition *pendant* 15—25 *jours, soit en moyenne* 20 *jours;* tous les lapins qui sont morts avant le 15e jour n'avaient pas, d'après notre appréciation, atteint l'harmonie nutritive et fonctionnelle que peut donner cette ration, ou bien ils n'étaient pas normaux.

La perte relative totale en poids est d'une constance plus grande que la durée de l'inanition : la grande majorité des lapins, (les deux tiers au moins) avait perdu au moment de la mort 40 à 45 o/o de leur poids, quelques-uns un peu plus (45 à 50 o/o), quelques-uns un

(1) Loc. cit., S. 101.

peu moins (37 à 40 o/o), de sorte que la perte moyenne intégrale de 43,7 o/o exprime réellement d'une manière approximative cette donnée pour tous les lapins. *La cause de la mort pour tout lapin qui succombe, sans avoir perdu* 38 o/o *de son poids, ne peut consister uniquement dans l'inanition proprement dite.* Le maximum de perte en poids que nous ayons observé a été de 56,2 o/o, mais ce chiffre peut être considéré jusqu'à un certain point comme exceptionnel. .

Comment la perte en poids absolue ou relative se partage-t-elle entre les différents jours de l'inanition? L'examen des colonnes 2 et 3 des expériences I à XXXII et de la colonne I du graphique A permet d'y répondre aussitôt.

En général, la perte absolue journalière ou trijournalière diminue de plus en plus à partir du premier jour de l'inanition, puis à partir d'un certain moment augmente de plus en plus jusqu'à la mort. La période de la perte décroissante est d'autant plus longue et la période de la perte croissante est d'autant plus courte que la durée de l'inanition est plus longue et vice-versa; de sorte que la période de la perte décroissante peut quasi faire défaut (expériences XXX à XXXII).

La perte relative en poids, journalière et trijournalière, présente en général la même évolution que celle de la perte absolue.

La courbe qui représente les poids (graphique A) n'est jamais complètement droite sur une partie de son trajet, elle est d'abord légèrement concave en haut puis concave en bas; celle qui exprimerait les pertes relatives ne présenterait jamais de plateau : donc *les pertes absolues ou relatives en poids ne sont jamais sensiblement constantes à n'importe quelle période de l'inanition;* nous pouvons en conclure que l'élimination d'aucune substance de désassimilation ne peut être constante pendant l'inanition, à moins qu'il n'y ait simultanément compensation par l'élimination plus grande ou plus petite d'autres substances.

Examinons en ce moment quelle marche a présenté la principale de ces éliminations, à savoir celle de l'urine.

Les courbes de la colonne 2 du graphique A nous permettent de formuler directement les modifications quantitatives de l'urine : *la quantité d'urine diminue de plus en plus à partir du début de l'inanition, d'abord d'une manière rapide, puis d'une manière lente, et à partir d'un certain moment augmente de plus en plus; la période de diminution est d'autant plus longue et celle de l'augmentation d'autant plus courte que la durée de l'inanition est plus longue et vice-versa.*

Les courbes de la colonne 3 du graphique A démontrent que la densité de l'urine présente une marche absolument inverse à celle de

la quantité d'urine éliminée : *elle augmente d'abord de plus en plus, puis diminue.* Le maximum de densité pour l'urine de 3 jours est d'environ 1,050; l'urine de certains jours avait toutefois une densité plus élevée (jusqu'à 1,070).

Il existe donc un certain rapport inverse entre la densité de l'urine et la quantité de ce liquide. Le poids de l'urine, obtenu en multipliant son volume par sa densité, pourrait nous donner la part que représente l'élimination urinaire dans la perte absolue soit trijournalière soit intégrale. Le rapport ainsi obtenu pourrait apporter quelques renseignements sur le processus de la dénutrition pendant l'inanition : n'ayant pas l'intention d'étudier cette question dans ce travail, nous n'insistons pas sur ce point et nous abordons aussitôt l'examen des modifications de l'élimination de l'azote, du phosphore et du chlore. La connaissance exacte de ces éliminations est d'une grande importance, attendu qu'elle permet d'entrevoir le mécanisme de la nutrition même.

Comme il est dit plus haut, toutes les données concernant l'urée du tableau I à XXXII ont été obtenues par la méthode à l'hypobromite; il a été établi par divers expérimentateurs (1) que le volume d'azote corrigé donne des valeurs approximativement égales à celle de la méthode de KJELDAHL entre autres; nous avons appliqué simultanément ces deux méthodes de dosage de l'azote ou de l'urée chez 10 lapins; les quantités d'urée (l'azote total étant calculé en urée) d'après l'une et l'autre méthode sont résumées dans le tableau de la page 346 et représentées graphiquement par les courbes du graphique C.

Il ressort de l'examen des données absolues comme de celui des courbes, que les deux méthodes telles que nous les avons employées, donnent des résultats absolument comparables. Voyons jusqu'à quel point :

Nous avons réuni dans un même tableau les quantités d'urée données par les deux méthodes avant et pendant l'inanition et calculé le rapport de l'urée de la méthode à l'hypobromite à celle de la méthode de KJELDAHL.

En moyenne, la méthode à l'hypobromite indique 81,1 o/o avant l'inanition et 85,1 o/o pendant l'inanition, de l'azote total calculé en urée; il en résulte donc qu'avant l'inanition les quantités d'urée de la méthode à l'hypobromite sont de 18,9 o/o inférieures à la quantité d'urée (tout l'azote étant calculé en urée) de la méthode de KJELDAHL, et que pendant l'inanition elle n'est inférieure que de 14,9 o/o. Nous ne pouvons décider pour le moment si la quantité relativement plus grande

(1) Comp. NEUBAUER et VOGEL : *Anleitung u. s. w.*, S. 531.

de l'azote fourni par la méthode à l'hypobromite pendant l'inanition est due, ce qui nous paraît plus probable, à la perte relativement moins grande d'azote par suite de la quantité plus considérable d'azote dégagé par un même volume d'urine, ou bien à ce que l'urine renferme pendant l'inanition une quantité relativement plus grande de substances oxydables par l'hypobromite.

	AVANT L'INANITION		PENDANT L'INANITION		O/O D'URÉE DE H PAR RAPPORT A Kj	
	H	Kj	H	Kj	AVANT L'INANITION	PENDANT L'INANITION
I	5.4	7.9	11.9	14.9	68.4	80.0
III	7.3	8.6	27.6	29.6	84.6	93.2
IX	36.3	43.8	26.5	30.7	82.9	86 6
XI	18.2	22.7	26.8	31.1	80.2	86.2
»	24.9	30.6	26.0	30.9	81 3	83 8
XII	7.5	10.3	12.1	15.0	72.8	80.7
XIV	18.0	21.5	28.9	33.4	83.7	86.5
XVI	3.0	3.9	23 8	28.0	76 9	82 9
XXIII	11.0	11.8	28.5	34.3	93 2	86 0
XXIX	5.4	8.2	10.4	12.8	65.8	81.3
	137.0	169.3	221.9	260.7	81.1	85 1

Quelle que soit la cause de cette différence, il ressort manifestement de ces expériences comparatives que ces méthodes d'analyse donnent pour chaque urine des résultats suffisamment analogues et que les modifications d'urée démontrées par la méthode à l'hypobromite existent de fait.

Quelle est la marche générale de l'élimination de l'urée pendant l'inanition?

Quand on pratique à des intervalles constants le cathétérisme des animaux, on peut détérminer exactement la quantité d'urée sécrétée par les reins dans cet intervalle, mais cette donnée ne doit pas correspondre, et probablement ne correspond qu'exceptionnellement, à la quantité d'urée formée dans l'organisme dans ce même temps; elle doit être moins encore en rapport avec l'intensité de la désassimilation. Une série de causes extrinsèques et intrinsèques peuvent passagèrement mettre en discordance le processus de la sécrétion rénale avec le processus de formation de l'urée, etc ; plus la durée pendant laquelle une quantité donnée d'urée a été éliminée est grande, plus il y aura en général

concordance entre l'élimination et la formation intraorganique et plus facilement on saisira la marche générale de la désassimilation et de la formation de l'urée pour lesquelles n'existent probablement pas ces oscillations si notables et si continues, telles que les présente toujours la sécrétion rénale des animaux en inanition. Ceci pour justifier la concentration de nos diverses analyses journalières en périodes trijournalières : les données journalières ne nous disent rien sur les oscillations diurnes ou nocturnes ; les données trijournalières comme les bijournalières ne nous renseignent pas sur les oscillations journalières, mais en éliminant les causes accessoires agissant sur la sécrétion, elles nous indiquent tout aussi exactement et plus simplement la marche générale des processus de sécrétion et de désassimilation pendant l'inanition.

Si l'on jette un coup d'œil sur la colonne 4 du graphique A, on remarque aussitôt que les quantités d'urée éliminée par chaque lapin pendant 3 jours se modifient en général régulièrement et que les courbes représentant ces modifications permettent de formuler des conclusions générales sur la marche de l'élimination et de la formation de l'urée ainsi que sur la désassimilation des substances azotées. Ces modifications sont loin d'être identiques pour tous les lapins, mais varient surtout suivant la durée pendant laquelle l'inanition a été supportée.

La courbe de l'urée éliminée par le lapin I qui a pris avant l'inanition une ration à volonté, est différente de toutes les autres : la quantité d'urée diminue progressivement jusqu'au 15e jour, puis augmente jusqu'au 24e jour. Par contre, les lapins II à XVIII (à part XII) éliminent plus d'urée pendant les jours 3 – 6 que du 1 — 3e jour ; en général, à partir du 6e jour la quantité d'urée diminue pendant 3, 6 ou 9 jours, puis augmente de nouveau en dépassant fréquemment, pendant la dernière période trijournalière, la quantité maximale d'urée de la deuxième période trijournalière : pour l'ensemble de ces lapins nous admettons donc qu'il survient à partir du début de l'inanition : 1° une période d'augmentation progressive de l'élimination de l'urée ; 2° une période de diminution progressive ; 3° une seconde période d'augmentation progressive de l'urée.

Chez les lapins XIX à XXXII (le lapin XXIX excepté) la période de diminution de l'urée n'apparaît plus ; la première et la troisième période sont fusionnées ; il survient d'emblée une augmentation continue de l'urée qui persiste jusqu'au moment de la mort.

En résumé, pour les lapins recevant la ration indiquée, voici comment se fait d'après nous l'élimination de l'urée pendant l'inanition,

nous faisons provisoirement abstraction de la quantité d'urée éliminée avant l'inanition.

La majorité des lapins présentent pendant une première période une augmentation notable d'urée suivie d'une diminution progressive d'autant plus marquée que l'inanition se prolonge davantage; vers la fin de l'inanition il survient presque toujours une période d'augmentation qui est d'autant plus marquée que la mort survient plus rapidement; cette troisième période serait encore plus marquée et plus précoce, si la totalité de l'urine avait été recueillie et analysée; dans nos expériences la perte de l'urine reste sensiblement la même, tandis que la perte absolue d'urée, etc., augmente avec le o/oo en urée, etc.

Chez un certain nombre de lapins, c'est-à-dire chez ceux qui succombent rapidement, la diminution de la deuxième période d'inanition ne se présente plus, l'urée augmente d'une manière continue jusqu'à la mort.

Voilà les conclusions qui se dégagent nettement de nos données, d'où il résulte *qu'il n'existe pas de période pendant laquelle la quantité d'urée éliminée reste réellement constante.*

L'augmentation d'urée de la première période ne peut être attribuée à la continuation de l'absorption intestinale, attendu qu'elle atteint généralement son maximum du 3e au 6e jour et que la quantité d'urée éliminée à ce moment est d'ordinaire plus élevée que la quantité d'urée éliminée pendant l'alimentation. D'après nous, cette augmentation résulte de ce que l'animal d'herbivore qu'il était devient carnivore, c'est-à-dire que pour couvrir ses dépenses, il consomme une quantité relativement plus grande de substances azotées.

Comme l'activité de l'organisme en général diminue peu à peu pendant l'inanition, il en résulte la diminution de l'élimination de l'urée pendant la deuxième période où l'animal est encore toujours carnivore, où il a encore à sa disposition une quantité relativement suffisante de graisse.

Enfin l'augmentation finale de l'urée commence sans doute au moment où l'animal en est réduit à être surtout « albuminivore ».

Il semble que chez les animaux qui éliminent l'urée en quantités progressivement plus considérables pendant toute la durée de l'inanition, les graisses emmagasinées dans le tissu adipeux jouent vis à vis des albumines à un moindre degré le rôle d'agent d'épargne; peut-être aussi que chez ces animaux, par suite de causes morbides diverses, le mécanisme modérateur de la désassimilation ne s'établit pas.

Le lapin de FRERICHS et le lapin I de BISCHOFF rentrent dans la catégorie de nos lapins XIX à XXXII; il en est de même du lapin I

de RUBNER, qui a éliminé du 1r au 3e jour de l'inanition 5 gr., du 3e—6e jour 6,5 gr., du 6e—9e jour 8.2 gr. d'azote. Le lapin II de BISCHOFF présente également la diminution de la seconde période. Quant aux lapins III et V de RUBNER, nous les rapprochons de notre lapin I; seuls les lapins suralimentés, non en équilibre de nutrition, se comportent d'une manière analogue aux carnivores et aux omnivores.

Disons en ce moment un mot de la quantité d'urée éliminée pendant l'inanition par rapport à celle éliminée avant l'inanition. A part les lapins I et II et XI, les quantités maximales trijournalières d'urée pendant la première et la troisième période d'inanition dépassent manifestement les moyennes trijournalières normales; en outre, la moyenne de l'urée éliminée pendant toute la durée de l'inanition dépasse même pour la majorité de lapins la moyenne normale. Nous savons parfaitement que ces comparaisons n'ont surtout de la valeur que dans les cas où l'animal est en équilibre de nutrition, non seulement pour une ration quelconque, mais pour la « ration normale », équilibre de nutrition toujours difficile à réaliser : ration normale qui est inconnue pour le lapin. Depuis 4 ans nous avons nourri par la ration indiquée, au-delà de mille lapins dont quelques uns ont été observés plus d'un an. En moyenne, les 32 lapins mis en inanition avaient au début de celle-ci un poids plus élevé qu'au moment de leur entrée. Nous espérons entreprendre un jour l'étude de cette ration au point de vue de sa composition, au point de vue de son influence sur la nutrition des lapins qui s'en nourrissent exclusivement et au point de vue des sécrétions, etc., pour le moment nous nous contentons d'affirmer que cette ration entretient parfaitement et indéfiniment l'état nutritif des lapins.

Si avant l'inanition l'on donne aux lapins un régime analogue à celui des chiens, à ceux-ci un régime analogue à celui de l'homme, il ne nous étonne pas que les modifications urinaires pendant l'inanition deviennent alors au moins analogues; mais les questions de nutrition et d'inanition sont plus profondes et doivent porter sur la composition et la fonction des tissus des herbivores, et sur la composition de la « ration normale » des herbivores. Est-ce que le rapport entre les substances azotées, graisses et hydrates de carbone dans la ration normale du lapin est le même que celui de la ration normale des carnivores et des omnivores? Évidemment non, car par quoi se distinguerait alors le régime que les animaux se choisissent instinctivement? Est-ce que le lapin herbivore désassimile pendant l'inanition comme le chien carnivore, etc.? On l'a nié d'abord, on l'a affirmé ensuite. Nos expériences démontrent au moins que cela ne doit pas être.

C'est surtout en vue de réunir les matériaux pour une étude générale sur la nutrition chez le lapin que nous avons fait, en même temps que le dosage de l'azote, celui du phosphore et du chlore. Examinons en ce moment les courbes des colonnes 5 et 6 du tableau A et précisons ainsi, jusqu'à un certain point du moins, leur signification.

Les courbes de Ph_2O_5 (graphique A, colonne 5) *présentent en général des oscillations de même sens que celle de l'urée, seulement ces oscillations ne sont pas toujours synchroniques avec ces dernières; en outre, elles ne sont pas proportionnelles.* D'après les donnés récentes de J. MUNK concernant le rapport entre l'azote et le phosphore éliminés par le chien et l'homme en inanition, le phosphore augmenterait dans le même rapport que l'azote; cette augmentation relative fait également défaut ici, au moins en ce qui concerne les urines.

Chez la plus grande majorité des lapins *la quantité de* NaCl *éliminé de* 3 *en* 3 *jours diminue d'abord rapidement et notablement; pendant la dernière période elle s'élève aussi*, de même que l'azote et le phosphore. Une ascension régulière de l'élimination du NaCl pendant toute l'inanition est exceptionnelle (lapins XXX et XXXII). La quantité considérable de NaCl éliminé pendant les 3 premiers jours de l'inanition pour une dizaine de lapins (V—X, XIV, XV, XIX) est remarquable, elle dépasse notablement la moyenne normale. Les herbivores retiennent, comme on sait, avec une grande ténacité, le NaCl ingéré; peut-être n'en est-il plus de même lorsqu'ils deviennent carnivores par l'inanition et abandonnent-ils alors directement le NaCl emmagasiné.

Après avoir esquissé les phénomènes de désassimilation et de sécrétion urinaire pendant l'inanition, jetons encore un coup d'œil sur les phénomènes d'assimilation et de sécrétion urinaire présentés par les lapins qui, arrivés à un certain degré d'inanition, reçoivent la ration indiquée, car quelque soit la durée de l'inanition, on peut rétablir l'état normal par une alimentation appropriée (voyez exp. III, V, IX, XI).

Prenons, comme exemple, un lapin qui a été soumis successivement à trois inanitions, la dernière fois jusqu'à la mort (lapin V, XI, XX). Le tableau ci-dessous résume l'histoire de ce lapin, et le tracé B la représente graphiquement.

Lapin V, XI et XX.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	POIDS DE L'ANIMAL EN GR.	— PERTE + AUGMENTATION EN POIDS	URINE TOTALE CC.	DENSITÉ MOYENNE	URÉE TOTALE GR.	Ph_2O_5 TOTAL GR.	NaCl TOTAL GR.	OBSERVATIONS
Avant l'inanition : 1— 3 jour	2460		303	1.025	2.4	0.16	0.61	Entré 20 jours auparavant avec un poids de 2670 gr.; il a donc perdu d'abord en poids.
» 3— 6 »	2510		266	1.021	2.0	0.16	0.59	
» 6— 9 »	2606		259	1.019	2.2	0.11	0.39	
» 9—12 »	2600		281	1.023	3.2	0.16	0.49	
» 12—15 »	2610		345	1.023	3.4	0.21	0.84	Léger trouble par HNO_3.
» 15—18 »	2628		232	1.023	2.9	0.16	0.60	
Pendant la 1re inanition : 18—21 »	2329	—299	203	1.028	4.2	0.21	1.06	
» 21—24 »	2120	—209	96	1.045	5.5	0.27	0.27	Réaction de Gmelin.
» 24—27 »	1923	—197	71	1.047	4.7	0.17	0.31	»
» 27—30 »	1753	—170	56	1.048	3.5	0.17	0.31	»
» 30—33 »	1631	—122	44	1.048	2.7	0.13	0.37	
» 33—36 »	1507	—124	60	1.050	4.1	0.16	0.15	
» 36—39 »	1361	—146	88	1.056	6.7	0.23	0.33	
Après la 1re inanition : 39—42 »	1603	+242	72	1.052	3.6	0.08	0.17	Le 39e jour { 10 gr. d'avoine. 20 » de car.
» 42—45 »	1875	+272	120	1.043	2.2	0.05	0.08	Le 40e jour { 20 » d'avoine. 40 » de car.
» 45—48 »	2000	+125	275	1.023	2.4	0.08	0.15	Le 41e jour { 50 » d'avoine. 100 » de car.
» 48—51 »	2050	+ 50	251	1.023	2.2	0.06	0.50	Le 42e jour : *ration ordinaire.*
» 51—54 »	2018	— 32	242	1.021	2.6	0.05	0.75	Léger trouble par HNO_3 qui persiste les jours suivants : le 51e—54e jour laisse de sa ration 305 gr. de carottes.
» 54—57 »	2070	+ 52	85	1.035	2.3	0.11	0.37	
» 57—60 »	2150	— 20	346	1.021	4.2	0.20	1.00	
» 60—63 »	2200	+ 50	339	1.022	1.9	0.22	0.82	
» 63—66 »	2252	+ 52	359	1.021	2.3	0.32	0.70	
» 66—69 »	2252	—	338	1.022	2.6	0.39	0.72	
» 69—72 »	2204	— 48	233	1.021	2.6	0.33	0.51	
» 72—75 »	2300	+ 96	264	1.019	3.3	0.19	0.29	
» 75—78 »	2321	+ 21	354	1.020	2.7	0.25	0.71	
» 78—81 »	2353	+ 32	432	1.018	3.5	0.48	0.59	
» 81—84 »	2440	+ 87	319	1.018	3.1	0.34	0.74	
» 84—87 »	2495	+ 55	328	1.018	2.7	0.31	0.68	
» 87—90 »	2575	+ 80	329	1.019	2.3	0.29	0.85	

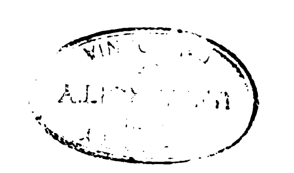
	Poids de l'animal en gr.	— Perte + Augmentation en poids	Urine totale cc.	Densité moyenne	Urée totale gr.	Ph_2O_5 total gr.	NaCl total gr.	OBSERVATIONS
Après								
la 1re inanition : 90—93 jour	2600	+ 25	329	1.020	2 1	0.42	0.85	
» 93—96 »	2618	+ 18	358	1.021	2.7	0.48	0.69	
» 96—99 »	2703	+ 85	280	1.022	2.5	0.40	0.57	
» 99—102 »	2708	+ 5	307	1.024	2.7	0.33	0.71	
» 102—105 »	2708	—	317	1.022	3.2	0 28	0.54	
» 105—108 »	2700	— 8	175	1 025	3.3	0.39	0 52	
» 108—111 »	2765	+ 65	377	1.024	4.8	0.46	0.70	
» 111—114 »	2782	+ 17	281	1.023	4.3	0.34	0.34	
» 114—117 »	2755	— 27	353	1.025	5.8	0.51	0.66	
Pendant								
la 2e inanition : 117—120 »	2472	—383	167	1.028	4.7	0 51	0 65	Réaction de GMELIN à partir du 2e jour, qui persiste jusqu'au 4e jour *après* l'inanition.
» 120—123 »	2282	—190	101	1.035	5.9	0.36	0 39	
» 123—126 »	2148	— 34	56	1.048	3.9	0 25	0.26	
» 126—129 »	1988	—160	70	1.045	3.8	0.26	0.28	
» 129—132 »	1842	—146	59	1.043	3 9	0.24	0.26	
» 132—135 »	1690	—152	71	1 046	4.6	0.41	0.33	
Après								
la 2e inanition : 135—138 »	1917	+227	68	1.045	4.5	0.30	0.26	Le 135e jour { 20 gr. d'avoine. 50 gr. de car.
» 138—141 »	2170	+253	230	1.032	3.0	0.27	0.19	Le 136e jour { 40 gr. d'avoine. 100 gr. de car.
» 141—144 »	2292	+122	324	1.019	2.7	0.24	0.25	Le 137e jour ration complète de même que les jours suivants.
» 144—147 »	2335	+ 43	354	1.019	2.3	0.30	1.13	
» 147—150 »	2410	+ 75	315	1 019	2.3	0.31	0.94	
» 150—153 »	2422	+ 12	381	1.018	2 4	0 42	0.93	
» 153—156 »	2518	+ 96	281	1.021	1.9	0.43	0.65	
» 156—159 »	2593	+ 75	268	1.025	2.5	0.41	0.62	
» 159—162 »	2632	+ 39	254	1.022	2.3	0 41	0 62	
Pendant								
la 3e inanition : 162—165 »	2313	—319	136	1.024	3.0	0.65	0.51	Réaction de GMELIN à partir du 2e jour jusqu'à la mort.
» 165—168 »	2142	—271	97	1.041	5.4	0 70	0.31	
» 168—171 »	1972	—170	87	1.042	5.3	0.53	0 25	
» 171—174 »	1777	—195	96	1.045	6.3	0.87	0.34	
» 174—177 »	1554	—223	150	1.036	6.0	0.82	0.43	Le 14e et 15e jour, précipité par HNO_3. Mort le 15e j. à 2 h. de l'après midi (14 j. et 6 he).

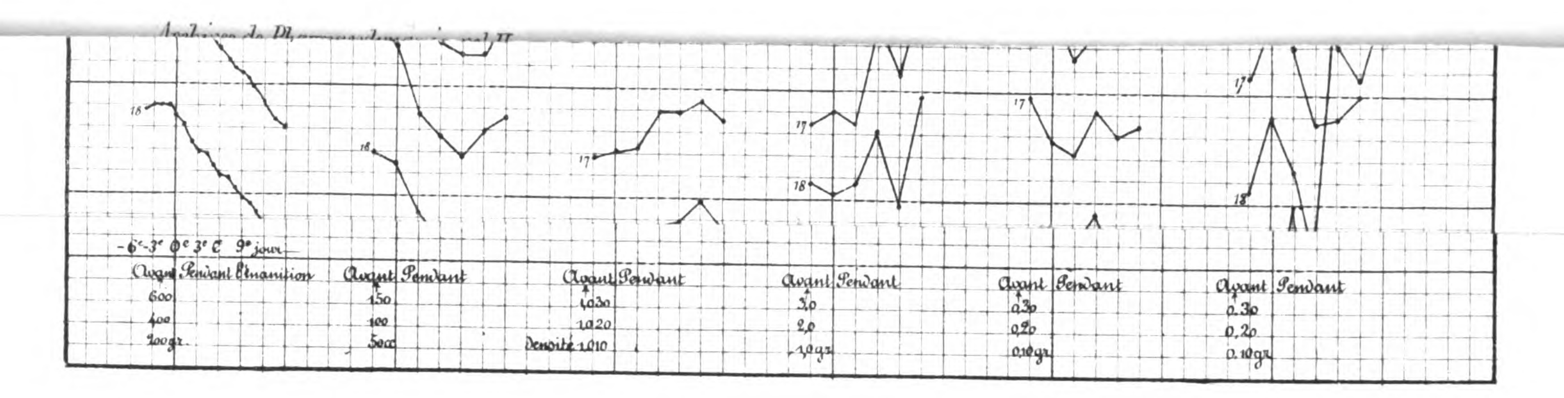
—

Après la première inanition, il a fallu près de 60 jours pour que l'animal récupère son poids initial, ce qui est dû en partie à l'anorexie passagère, en partie aux troubles digestifs et d'absorption; après la deuxième inanition, par contre, le poids initial a été regagné en 27 jours, mais ce temps est encore toujours plus considérable que celui de l'inanition (18 jours). La reconstitution de la substance organisée à l'aide d'aliments hétérogènes ne se fait jamais aussi rapidement que sa consommation pendant l'inanition.

L'augmentation rapide du poids pendant les premiers jours qui suivent l'inanition doit être attribuée surtout à la ***rétention*** de l'eau contenue dans la ration, comme le démontre la quantité d'urine qui reste ***minime*** pendant ce même temps. La densité du liquide urinaire diminue seulement à mesure que la quantité s'élève. L'azote, le phosphore et le chlore, au lieu d'augmenter par l'alimentation, ***diminuent d'abord brusquement*** et peuvent même tomber ***au-dessous*** de la moyenne avant l'inanition.

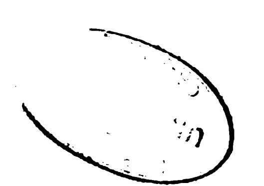
Gand, 25 *janvier* 1896.

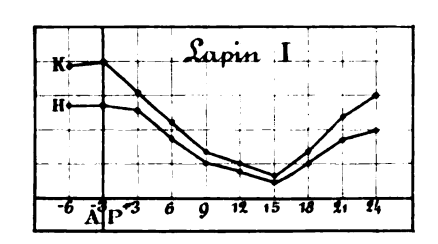


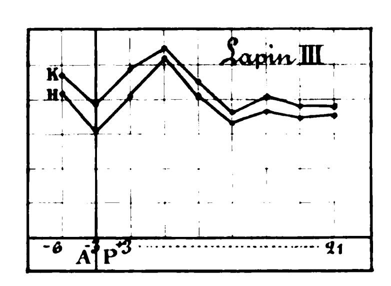


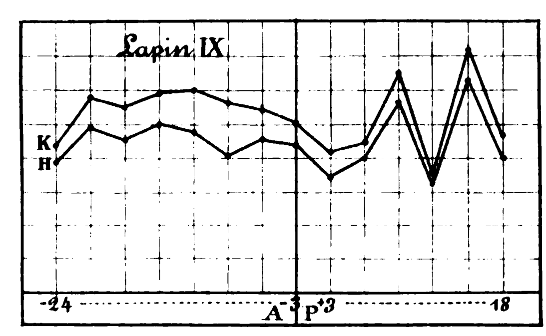
-6e-3e 0e 3e 6e 9e jour
Avant Pendant Inanition
600
400
200 gr.
Avant Pendant
150
100
50 cc
Avant Pendant
1,030
1,020
Densité 1,010
Avant Pendant
3,0
2,0
1,0 gr.
Avant Pendant
0,30
0,20
0,10 gr.
Avant Pendant
0.30
0.20
0.10 gr.

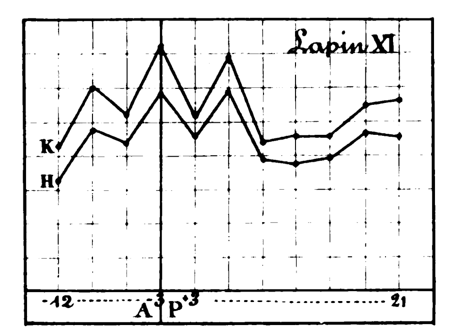
GRAPHIQUE A.

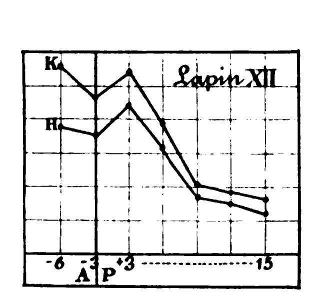


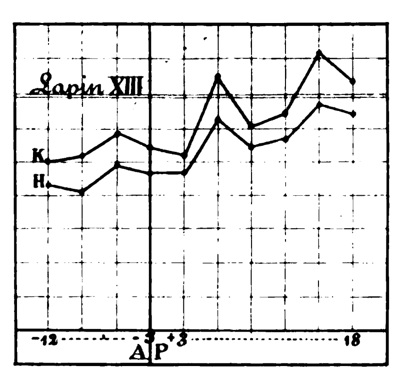


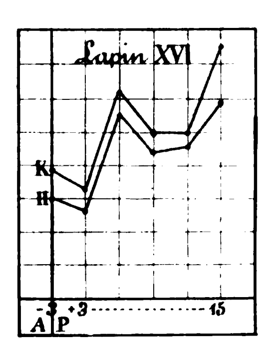


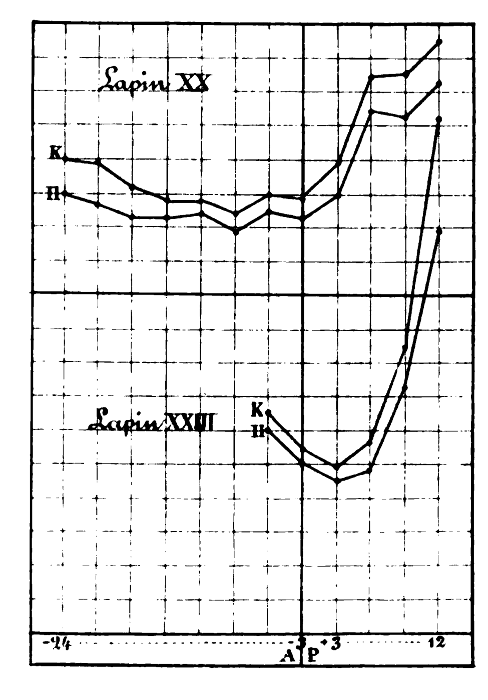


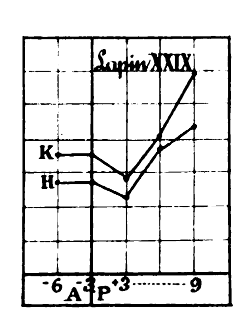












GRAPHIQUE C.

K. *Méthode de Kjeldahl.*

H. „ *à l'hypobromite.*

A. *Avant l'inanition.*

P. *Pendant* „



TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE ET DE BACTÉRIOLOGIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Recherches sur des empoisonnements produits à Ellezelles (Hainaut) par du jambon et sur les causes du botulisme, de l'ichthyosisme, etc., en général (1),

PAR

E. VAN ERMENGEM.

---

1. Il n'est pas exact que les espèces animales dont on fait usage dans les laboratoires, sont réfractaires, comme l'affirment la plupart des auteurs, au poison qui provoque le *botulisme*, et partant que « *les théories sur la nature et le mode d'action de ce toxique échappent à tout contrôle expérimental.* » (HUSEMANN, *Real-Encyclopédie. Art. Wurstgift*, 1883).

Nous sommes parvenu à produire chez plusieurs espèces animales, au moyen d'un jambon qui avait donné lieu à Ellezelles, le 14 décembre 1895, à une série d'accidents graves et même mortels, des troubles pathologiques dont les affinités avec les symptômes constatés chez les personnes, qui avaient mangé de cette viande, sont évidentes.

2. Le chat, entre autres, nous paraît actuellement convenir le mieux pour l'étude expérimentale des phénomènes morbides en question. Il réagit par des manifestations qu'on peut, à bon droit, mettre en parallèle avec les symptômes pathognomoniques du botulisme : mydriase considérable, altération des sécrétions pharyngée et bronchique, parésies partielles diverses, se traduisant par du prolapsus de la langue, de la raucité de la voix, de l'aphonie complète, de la dysphagie, de la toux croupale, de la rétention des urines, des matières fécales, de la bile, etc.

---

(1) Communication préliminaire. Le mémoire *in extenso* paraîtra dans un des prochains fascicules.

Le pigeon vient en seconde ligne. Outre la parésie des ailes, il offre d'autres symptômes paralytiques intéressants, tels que le ptosis, l'inégalité des pupilles, etc.

3. Les lapins et les cobayes sont particulièrement sensibles, de même que les singes. Ces animaux sont facilement intoxiqués par la voie gastrique et présentent des troubles parésiques prononcés.

4. Il ne peut être question d'attribuer les phénomènes pathologiques, déterminés chez l'homme et les animaux par le jambon d'Ellezelles, à des *ptomaïnes quelconques, des alcaloïdes toxiques de la putréfaction banale.*

Le jambon incriminé ne présentait aucun des caractères objectifs de la putréfaction. L'autre jambon du porc, qui a fourni la viande dangereuse, offrait des signes manifestes de décomposition putride, comme il a été établi par l'expertise. Or, les essais que nous avons faits sur les animaux avec cette viande gâtée, sont restés sans résultats, même chez des espèces sensibles aux poisons putrides, telles que le lapin, le cobaye et la souris, et ce jambon a été mangé en grande partie sans avoir produit le moindre dérangement.

5. Nous attribuons les accidents si caractéristiques, observés à la suite de l'ingestion du jambon d'Ellezelles, à une altération spéciale de cette viande due à l'action fermentative d'un micro-organisme, que nous sommes parvenu à isoler et à cultiver.

Il existait, dans le jambon, à côté de ce microbe, des poisons d'origine microbienne. — Réunis, ces deux facteurs rendent parfaitement compte des troubles pathologiques produits chez l'homme et chez les animaux.

6. Le microbe en question, auquel nous proposons de donner le nom de *Bacillus botulinus*, est une bactérie de grande taille, bien spécifiée par un ensemble de caractères morphologiques et bio-chimiques.

C'est un microbe strictement anaérobie qui meurt assez vite au contact de l'air. Il est mobile, muni de cils nombreux et donne des spores terminales. Il liquéfie rapidement la gélatine, surtout dans les milieux contenant du dextrose. Il n'attaque pas le lactose.

Ses colonies présentent des caractères distinctifs assez nets : elles sont circulaires et formées par des granulations transparentes, grosses, douées de déplacements continuels.

Les cultures de cet organisme n'ont qu'une faible odeur rance, nullement répugnante, comme celle de la plupart des anaérobies saprophytes et pathogènes connus jusqu'ici.

7. Le *Bacillus botulinus* est pathogène pour de nombreuses espèces animales et les symptômes qu'il provoque sont identiques avec ceux

observés chez les animaux qui ont ingéré du jambon d'Ellezelles, ou qui ont été inoculés avec un macéré aqueux de cette viande.

Il ne se multiplie guère dans les tissus et ne détermine que des lésions locales insignifiantes. On peut l'isoler du foie, de la rate, etc., mais il ne pullule jamais dans le sang, ni dans les organes du vivant des animaux.

8. Le bacille anaérobie nouveau produit une toxine très active, dont les effets sur l'économie animale ressemblent en tout à ceux du macéré de la viande, filtré sur porcelaine, stérilisé à 58° ou par le chloroforme, etc. Nous poursuivons actuellement l'étude chimique et physiologique de cette toxine.

9. Nous avons isolé de la rate d'une des victimes des accidents d'Ellezelles le même microbe anaérobie, qui pullulait dans le jambon, et nous l'avons trouvé doué des mêmes propriétés pathogènes.

Gand, 25 *février* 1896.

Recherches expérimentales sur l'action physiologique et thérapeutique des iodures, (1)

PAR LES DOCTEURS

FR. HENRIJEAN & GABR. CORIN
Chargé de Cours. Assistant à l'Université de Liège.

PRÉFACE.

La question posée par l'Académie est l'une de celles qui a soulevé le plus de polémiques. — Il n'en est pas qui aient suscité plus de recherches; il n'en est pas non plus qui aient donné des résultats plus contradictoires. Aussi le doute plane-t-il encore sur la plupart des problème physiologiques relatifs aux iodures. — En effet, si l'on se demande comment ils agissent sur la nutrition, quelle influence ils exercent sur la circulation ou quelles sont les causes des accidents d'iodisme, on trouve autant d'opinions qu'il y a d'auteurs qui se sont occupés de ces questions.

Tout est à refaire, peut-on dire, et la connaissance intime de l'action thérapeutique et physiologique des iodures ne saurait être donnée par l'observation clinique seule. Ce qu'il faut, pour éclairer ce domaine important de la pharmacodynamie, ce sont des expériences nombreuses, entreprises non seulement sans idée préconçue, mais en s'efforcant, pourrait-on dire, d'oublier momentanément ce qui a été fait. C'est surtout à propos de semblables recherches que l'on pourrait dire avec CH. RICHET : « Ce qu'il « faut à de travaux de ce genre, ce sont des chiffres, des mesures, des « tableaux, des graphiques. — L'idéal de la physiologie serait presque « l'absence de texte, avec des tableaux numériques, des moyennes, des « graphiques, méthodiquement disposés. C'est le seul moyen de faire rapi« dement comprendre un grand nombre de vérités qui auraient sans cela « besoin de longues et fastidieuses explications. » *(Préface du Dictionnaire de Physiologie)*. C'est peut-être, ajoutons-le, le moyen de concilier les opinions

(1) Ce mémoire, envoyé en réponse à la question posée pour le PRIX LOUIS (1893-1895) par l'Académie de Médecine de Paris, a obtenu une récompense de mille francs.

diverses, d'interpréter des faits en apparence contradictoires. C'est aussi le moyen de donner à la thérapeutique une base scientifique solide sans laquelle elle se trouve réduite à des tâtonnements empiriques.

C'est de ces pensées que nous nous sommes inspirés, prenant pour devise : *Omnia in numero et pondere.*

CHAPITRE I.

Influence des iodures sur l'assimilation des matières albuminoïdes chez le lapin.

§ 1. Action de l'iode et des iodures sur la molécule albumineuse.

Il résulte des travaux qui ont été publiés sur l'action des iodures que les cliniciens sont à peu près unanimes pour admettre une influence de l'iode sur la nutrition. Le désaccord commence dès qu'il s'agit d'établir dans quel sens s'exerce cette influence. — Pour les uns, en effet, l'iode fait incontestablement maigrir, pour d'autres il fait engraisser; pour d'autres encore (BUCHHEIM, NOTHNAGEL et ROSSBACH), les troubles de nutrition observés proviendraient des altérations du tube digestif, de la perte d'appétit et, par suite, de l'ingestion d'une moindre quantité de nourritures. — Ces divergences se retrouvent dans les travaux des physiologistes qui ont cherché à établir l'influence de l'iode et de ses composés sur les échanges nutritifs. RABUTEAU (*Gazette hebdom.*, 26 *février* 1879) et MILANESI (*Della scematà quantita dell' urea nell' orina per effeto dell' ioduro di potassio. — Scuola di farmacologia del professore Corradi. Pavia*, 1873) en administrant chez l'homme de l'iodure de potassium et de l'iodure de sodium ont noté une diminution de l'élimination de l'urée; le premier de 4 o/o, le second de 4 à 9 o/o, avec augmentation ou maintien à l'état normal du poids du corps. VON BOECK (*Zeitschr. für Biologie*, Bd. V, 393, 1869) au contraire, qui a employé des méthodes tout à fait irréprochables, a donné à un jeune homme syphilitique un gramme et demi d'acide iodhydrique par jour, durant cinq jours et n'a constaté aucune modification de l'élimination de l'urée pendant tout ce temps. Il considère cependant l'amaigrissement comme un fait réel et il n'est pas éloigné de croire que l'iode active les échanges de l'albumine des organes, mais non pas ceux de l'albumine du sang. C'est en produisant cette action sur l'albumine des organes que l'iode ferait diminuer le volume de certaines glandes. Sans nous arrêter à ce qu'il y a de paradoxal dans ce fait d'une albumine dont les produits de désassimilation n'apparaîtraient pas dans l'urine, remarquons que cet auteur semble cependant, malgré tout, convaincu de l'action de l'iode sur la nutrition. BUCHHEIM lui-même, dont le scepticisme à l'égard

des modifications de la nutrition est plus grand encore que celui de Von Boeck, admet, sous l'influence de l'iodure d'albumine, des modifications des capillaires qui pourraient, au niveau de certains organes très vascularisés (corps thyroïde, glandes salivaires, rate) amener une désassimilation ou une résorption des tissus de ces organes.

La réserve de ces auteurs n'a cependant pas fait abandonner l'emploi des iodures dans les états pathologiques les plus divers et, même dans les cas où l'on escomptait l'action désassimilatrice de l'iode sur certains tissus, n'a pas diminué le nombre des succès.

Il est avant tout évident que l'état général peut s'améliorer, l'embonpoint peut augmenter par suite de la guérison d'un état pathologique tributaire de l'emploi de l'iode. — On peut concevoir qu'un syphilitique engraisse, sans qu'il vienne à la pensée d'interpréter ce fait par une action directe sur la nutrition. Dans ce cas, toutes les fonctions sont améliorées par suite de la guérison de la syphilis; qu'une paralysie disparaisse par la guérison d'une gomme syphilitique, on ne songera nullement à rapporter cette amélioration à une action directe de l'iodure sur le système nerveux; pas plus qu'on n'expliquerait, par une action directe sur la nutrition, l'augmentation de poids chez un individu guéri par le même médicament d'une glossite spécifique.

Si l'ensemble de ces modifications favorables ne constitue pas une preuve de l'action des iodures sur la nutrition, il est certain qu'elles ont leur point de départ dans la résorption ou la disparition de formations pathologiques, c'est-à-dire dans une désassimilation provoquée par les médicaments employés. Mais cette désassimilation ne se conçoit a priori que si l'on admet une mise en liberté d'iode dans l'intérieur de l'organisme. Les iodures ne réagissent pas avec les albumines. Ils sont, comme le dit Binz, des sels chimiquement indifférents vis-à-vis de celles-ci.

Personne ne peut douter aujourd'hui que l'iode soit mis en liberté dans l'intérieur de l'organisme. — On peut, avec Buchheim (*Arch. f. experim. Pathol.*, Bd. III, p. 111), admettre que l'oxygène de l'oxyhémoglobine devient facilement libre pour oxyder d'autres substances, et que, pendant le passage d'un corps à un autre, il y ait toujours un peu d'iode mis en liberté sous l'influence de cet oxygène. Une hypothèse très vraisemblable également est celle émise par Binz (*Arch. für experim. Pathol.*, Bd. XXV, p. 185). Pour ce savant, l'iodure de potassium et les iodures alcalins d'une façon générale peuvent, au contact du protoplasme vivant et en présence d'acide carbonique, voir leur iode mis en liberté. L'expérience la plus démonstrative à ce sujet consiste à mettre du protoplasme végétal, *sans chlorophylle*, en contact avec de l'iodure potassique en présence d'un peu d'acide carbonique; on voit

alors l'iode mis en liberté colorer en bleu l'amidon de la cellule végétale. — Nous avons plusieurs fois, pour des démonstrations devant les élèves, répété cette expérience, et toujours avec succès. Il est étonnant qu'un savant comme STOCKVIS *(Congrès de Rome,* 1894) ne soit jamais parvenu à la réussir.

Le reproche qu'on a le plus souvent formulé contre l'application de ces résultats à la physiologie animale, c'est que l'iode ne pourrait exister comme tel dans un milieu alcalin. Or, indépendemment de l'expérience de BINZ (1) *(loco citato)* qui montre que des quantités considérables d'iode libre peuvent exister plusieurs jours dans un milieu alcalin, il résulte de recherches de BOEHM *(Arch. f. exp. Path.,* Bd. V, p. 327), que nous avons répétées, qu'il peut pendant un certain temps exister dans une solution alcaline d'albumine de l'iode libre sans que l'alcalinité du milieu soit diminuée.

Si de tout ce qui précède il résulte que l'iode peut exister, au moins un certain temps, à l'état libre dans le sang et dans nos tissus, nous devons nous demander quel rôle il joue vis-à-vis de l'albumine. — KAEMMERER *(Arch. f. pathol. Anatom.,* Bd. 59, p. 459) a prétendu qu'il agirait tout d'abord sur les substances miasmatiques et les ferments qui pourraient être présents dans le sang et, plus tard, sur la fibrine et les albumines. La même action destructive s'exercerait, mais beaucoup plus difficilement, sur les graisses. L'iode détruirait ces substances en se substituant, tout d'abord, à un atome d'hydrogène et en rendant ainsi la molécule moins stable, plus accessible aux combustions organiques. Mais BOEHM (*loc. cit.*) fait judicieusement observer que, s'il en était ainsi, il se formerait de l'acide iodhydrique qui neutraliserait l'alcali de l'albumine. Or, nous avons signalé ce fait plus haut, l'iode ajouté en certaines proportions à l'albumine ne diminue pas son alcalinité. Il faut, par conséquent, que l'iode soit simplement juxtaposé à la molécule d'albumine, sans que celle-ci perde d'atome d'hydrogène dans cette combinaison. — De même que les bases pipéridiques se combinent aux halogènes par simple juxtaposition, on peut admettre que les albumines qui ne sont que des polyamines se comportent de la même manière.

Cette juxtaposition de l'iode qui, à première vue, ne semble pas avoir modifié l'albumine, n'est cependant pas sans action sur elle. —

(1) BINZ ajoute à 10 cc. d'une solution de carbonate de potasse contenant 0gr783 de ce sel, 50 cc. d'iodure ioduré contenant 0gr311 d'iode, puis, successivement, 0gr155, 0gr062 d'iode libre. Au bout de 25 jours, malgré le séjour dans une chambre à température élevée, la solution n'était pas complétement décolorée et théoriquement elle aurait dû décolorer *immédiatement* 1 gr. 441 d'iode en vertu de la réaction :

$$3K_2CO_3 + 6I = 5KI + KIO_3 + 3CO_2.$$

On admet que cette combinaison est, à la vérité, peu stable, que la dialyse et la coagulation par la chaleur la détruisent (BOEHM *loc. cit.*) Nous avons plusieurs fois cherché à vérifier l'exactitude de ces faits. Une particularité qui n'a pas été signalée par nos devanciers et qui mérite cependant d'attirer l'attention parce qu'elle témoigne d'une modification de la molécule albumineuse, c'est que, souvent, après la dialyse le liquide albumineux est coagulé.

Si l'on soumet à la dialyse de l'albumine additionnée d'une solution de Lugol en quantité telle que le mélange soit fortement coloré en brun, même après deux jours, le liquide du dialyseur étant encore brun, le liquide extérieur est incolore. Ce dernier renferme des iodures en quantité suffisante pour dissoudre assez bien d'iode métallique; de sorte que l'on ne peut attribuer l'absence d'iode dans le liquide extérieur à l'absence de dissolvant.

Quand, dans un dialyseur quelconque on met une solution de Lugol seule, l'iode pur passe rapidement à travers la membrane. Chose remarquable, une solution d'amidon additionné d'iode ioduré laisse également passer de l'iode libre, ce qui montre que la combinaison avec l'amidon est moins stable que celle avec l'albumine. L'affinité plus grande de l'iode pour l'albumine que pour l'amidon est encore démontrée par les faits suivants : l'albumine décolore le chloroforme coloré par l'iode, ce que ne fait pas l'empois d'amidon; l'amidon coloré en bleu par l'iode, est décoloré par l'albumine (fait signalé déjà par DUROY, Union médicale, 1854).

Si l'on prend 3 tubes à réaction contenant les mêmes quantités d'une solution albumineuse et qu'on les additionne de solution de Lugol : le premier à froid, le second à la température de l'ébullition, le troisième après ébullition préalable et refroidissement à la température ordinaire, on voit que les quantités de solution iodée qui sont décolorées sont respectivement : 1, 5, 3.

Ces faits confirment à nouveau les expériences de BOEHM que nous avons signalées plus haut. Si la décoloration tenait à une simple saturation de l'alcali libre dans les solutions albumineuses, nous devrions, après une coagulation par la chaleur qui met en liberté une certaine quantité d'alcali, obtenir, aussi bien après le refroidissement que pendant l'ébullition, la décoloration des mêmes quantités de solution iodée. On ne peut pas objecter que pour le tube N° II la coagulation est plus complète et par conséquent la mise en liberté d'alcali plus complète que pour le N° III. Car celui-ci chauffé à nouveau ne décolore plus qu'une très faible quantité d'iode. Ces faits démontrent la combinaison de l'iode avec des éléments de l'albumine, en même temps qu'ils prouvent que cette combinaison est

favorisée par la chaleur et non pas comme l'a dit BOEHM détruite par elle. — Il est incontestable, nous venons de le démontrer, que l'albumine additionnée d'eau iodée en excès, brune par conséquent, se décolore par la chaleur; mais cela ne veut pas dire que l'albumine iodée incolore n'existe plus. Que celle-ci coagulée par la chaleur puis lavée à grande eau, sur le filtre, ne renferme plus d'iode décelable par les réactifs ordinaires, c'est un fait qui est compatible avec l'existence de la combinaison avant le lavage. Les cendres du coagulum renferment d'ailleurs encore des traces d'iode (BOEHM, p. 334). D'autre part, le lavage peut, tout aussi bien que la dialyse, enlever l'iode combiné et cependant personne ne prétend trouver dans la dialyse une preuve contre l'existence de l'albumine iodée (1).

Une autre circonstance qui montre, celle-ci, les modifications que l'adjonction de l'iode imprime à la molécule d'albumine, c'est que du blanc d'œuf, additionné de solution de Lugol et parfaitement limpide, se coagule en quelques heures quand on le met à l'étuve à 40°, tandis que le même blanc d'œuf, pur de tout mélange, ne commence à se coaguler que vers 57°.

Cependant cette albumine iodée, qui a des propriétés bien spéciales, présente d'autre part des analogies remarquables avec l'albumine ordinaire. Ses propriétés polarisantes ne sont nullement modifiées. Nous prenons trois tubes renfermant :

Le premier, 19 centimètres cubes d'une solution d'albumine plus un centimètre cube d'eau distillée;

Le second, 19 centimètres cubes de la même solution plus 1 centimètre cube de solution d'iodure sodique à 10 o/o;

Le troisième, 19 centimètres cubes de la même solution plus 1 centimètre cube d'une solution contenant 20 o/o d'iodure sodique et 1 o/o d'iode;

Ces trois tubes donnent la même déviation 3°4′ au polarimètre Laurent. (Raie du sodium.)

L'analyse élémentaire non plus ne révèle pas de modification bien considérable. On pourrait croire, a priori, que l'ioduration des radicaux azotés de l'albumine fait en quelque sorte effondrer la molécule et que dans une albumine iodée puis dialysée le pourcentage d'azote est beaucoup moins élevé que dans l'albumine ordinaire.

De nombreuses analyses élémentaires par le procédé de KJELDAHL nous ont démontré qu'il n'en est rien. Les différences que l'on constate sont très petites et sont tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. — Mais

(1) Les albumines ordinaires qui sont des albuminates se comportent vis-à-vis de la dialyse comme l'albumine iodée. — On peut en dire autant de la coagulation.

ce n'est pas là le seul fait qui nous a conduit à admettre que l'iode est impuissant à modifier la teneur de l'albumine en azote, nous verrons des preuves aussi convaincantes en nous occupant de l'étude des échanges nutritifs.

§ 2. Action des iodures sur les échanges nutritifs en général.

Si, de tout ce qui précède, nous sommes autorisés à admettre que l'iode peut exister comme tel dans le sang et dans les tissus, qu'il se combine avec le matières albuminoïdes, nous devons rechercher l'influence que peuvent exercer ces faits sur les échanges nutritifs. — Il est possible, en effet, que la molécule albumineuse modifiée par l'iode soit accessible plus ou moins que l'albumine ordinaire à la désassimilation. Ce phénomène se traduira évidemment avant tout par des changements dans la quantité d'azote excrétée par les urines. A ce point de vue les recherches qui ont été faites jusqu'à présent sont insuffisantes. Il ne suffit pas, en effet, de prendre pendant un nombre de jours plus ou moins longs la même quantité d'aliments et des quantités plus ou moins grandes d'iodure et de doser l'urée éliminée pour avoir une idée même éloignée des transformations que subissent dans l'organisme les substances alimentaires au sens le plus large du mot, ou les éléments constitutifs de nos tissus, sous l'influence de ce médicament. —

L'idéal, à ce sujet, serait évidemment de pouvoir établir exactement la compostion des aliments ingérés et celle des éléments constitutifs des urines et des fèces, aussi bien que la quantité d'oxygène absorbé et d'acide carbonique et de vapeur d'eau éliminés.

Cette étude extrêmement longue ne peut pas encore à l'heure actuelle être entreprise avec toute la rigueur désirable. Nous ne pouvons notamment doser d'une manière absolument certaine, la quantité de vapeur d'eau éliminée. Les procédés de dosage du carbone dans les urines et dans les fèces sont longs et difficiles à pratiquer journellement. — Les procédés employés pour le dosage de l'urée n'ont aucune prétention à une rigueur absolue et c'est là un fait qui diminue d'autant la valeur des conclusions tirées du dosage de ce seul élément. Nous aurons d'ailleurs à revenir plusieurs fois encore sur ce point par la suite.

Mais on possède des procédés pratiques et rapides pour doser exactement l'azote, les chlorures, les phosphates. Nous pouvons également évaluer les quantités d'oxygène absorbées et les quantités de CO_2 excrétées. Nous avons appliqué ces procédés à l'étude des échanges nutritifs chez le lapin et chez l'homme soumis à l'influence de différents iodures.

Pour les lapins le régime alimentaire comportait 200 grammes de carottes et 50 grammes d'avoine par jour. Cette ration est extrêmement

bien supportée. Les animaux engraissent sous son influence et nous ne commencions à leur administrer le médicament que lorsque l'élimination quotidienne d'azote était restée la même ou au moins sensiblement la même pendant plusieurs jours.

L'azote est titré sous forme de sulfate ammonique par le procédé de KJELDAHL. — Nous avons essayé tour à tour les différentes modifications apportées à ce procédé par BOHLAND et PFLÜGER, par ARGUTINSKY (*Pflüger's Archiv. Bd.* 15) et par SALKOWSKI (*Physiolog. Chemie. Berlin,* 1893) et nous nous sommes finalement arrêtés à la méthode suivante qui nous a donné des résultats aussi exacts et beaucoup plus rapides.

Dix centimètres cubes d'urine sont additionnés de quelques grains de permanganate de potassium et de 10 cc. d'acide sulfurique pur, non fumant (l'acide sulfurique fumant ne présente aucun avantage). On chauffe ensuite à feu nu et l'on ajoute de temps à autre quelques cristaux de permanganate jusqu'à ce que le liquide soit devenu absolument incolore, ce qui a lieu en quelques minutes.

Ce procédé nous a paru beaucoup plus commode que celui qui consiste à ajouter un globule de mercure au mélange. Il supprime les manœuvres nécessaires pour décomposer l'amidure de mercure.

Après refroidissement, on introduit le liquide décoloré dans un matras d'ERLENMEYER en ayant soin de laver le flacon à acide très soigneusement. On introduit dans le matras quelques fragments de zinc pour régulariser l'ébullition. On ajoute 100 cc. d'une lessive de soude à 1,25 et l'on met rapidement le ballon en rapport avec le tube de distillation. Celui ci plonge dans une quantité connue de solution titrée d'acide oxalique additionnée de quelques gouttes de teinture de tournesol. On cesse la distillation quand les vapeurs condensées ne donnent plus de coloration avec le réactif de NESSLER. — On titre à nouveau la solution d'acide oxalique au moyen d'une solution normale de soude.

Le titrage de l'urée se fait par l'hypobromite de sodium de la façon suivante :

5 Centimètres cubes d'urine sont placés dans un petit récipient qui est lui-même introduit dans un flacon plus grand, contenant de l'hypobromite récemment préparé, de façon que l'urine ne vienne pas en contact avec le réactif quand le flacon est debout. — Celui-ci communique par un tube de caoutchouc avec un tube gradué plongeant dans l'eau, de même que le flacon à hypobromite, de telle façon que l'un et l'autre sont sensiblement à la même température. — La cloche graduée et le flacon communiquent avec l'air extérieur par des tubes en

caoutchouc que l'on ferme avec des pinces à pression dès que l'équilibre de température est établi entre l'air du flacon et l'eau ambiante. — A ce moment on renverse le flacon à hypobromite; ce dernier arrivant au contact de l'urine, provoque le dégagement de l'azote qui vient s'accumuler dans la cloche graduée. On attend alors pour laisser au gaz le temps de se refroidir. On soulève la cloche de façon à établir l'égalité de niveau et la lecture donne directement la teneur de l'urine en urée o/o à 15° et à 760 mm. (v. FIG. 1).

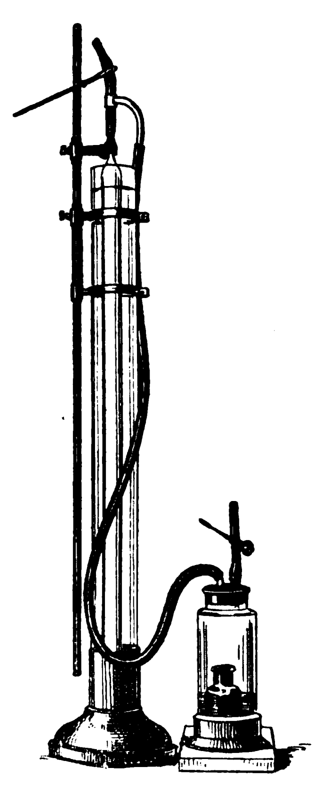


FIG. 1.
Appareil pour le dosage de licerée.

Ce procédé est évidemment passible du même reproche que tous les procédés à l'hypobromite. C'est-à-dire que d'une part tout l'azote de l'urée n'est pas dégagé, d'autre part des substances autres que l'urée laissent dégager de petites quantités d'azote (CH. RICHET, *Travaux de laboratoire*, t. II, p. 352).

L'analyse des chlorures est exécutée d'après le procédé de MOHR qui permet une approximation bien suffisante. Le nitrate d'argent précipitant également les iodures, nous avons dosé de la même manière les iodures des urines. Les chiffres obtenus quand nous avons administré les médicaments correspondent donc à l'ensemble des chlorures et des iodures.

Les phosphates ont été dosés sous forme de phosphate d'urane : 50 centimètres cubes d'urine sont additionnés de 5 cc. d'une solution acétique d'acétate de soude, renfermant 100 grammes d'acétate sodique et 100 gr. d'acide acétique par litre. On chauffe à l'ébullition et on laisse couler d'une burette graduée la solution de nitrate d'urane jusqu'à ce qu'une goutte de liquide produise dans une goutte de solution étendue de ferrocyanure potassique la teinte brune caractéristique. — La solution de nitrate d'urane employée titre de 5 à 6 milligr. de P_2O_5 par centimètre cube.

Lapin I (sans iodure).

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES		OBSERVATIONS
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE	
8	2.125	0	200	50	100	1014	0.620	1.08	—	—	5	0.0715	
9	2.195	0	»	»	138	1012	0 6279	1.168	—	—	30	0.336	
10	2 105	0	»	»	100	1025	0 7476	1.520	—	—	25	0 4375	
11	2 130	0	»	44	80	1021	0.6457	1.296	—	—	5	0.0551	
12	2.190	0	»	48	200	1014	1.5110	2 268	0.264	—	17	0.2310	
13	2.175	0	»	»	150	1011	—	1 62	0.162	—	35	0.49	
14	2.100	0	»	»	112	1020	0.694	1.4911	0.1479	—	32	0.448	
15	2.190	0	»	»	130	1023	0 7849	1.6614	0.1449	—	13	0.2047	
16	2 175	0	»	45	150	1014	0.5775	1.035	0.153	—	22	0.444	
17	2.205	0	»	»	120	1019	0.808	1.824	0.1368	—	28	0.350	
18	2.200	0	»	50	210	1014	1.1025	1.953	0.132	—	25	0.231	
19	2.150	0	»	»	125	1010	0 4725	0.80	0.0375	—	15	0.280	
20	2.250	0	»	»	130	1015	0 957	1.901	0.047	—	15	0.211	
21	2.240	0	»	»	130	1016	0.9475	1.950	0 0462	—	25	0.350	
22	2.260	0	»	»	125	1018	0.845	1.825	0 1575	—	25	0.3932	
23	2.260	0	»	»	95	1042	0.785	1.653	0.090	—	24	0.378	
24	2.320	0	»	»	105	1022	0.6297	1.325	0.0105	—	125	0 175	
25	2.350	0	»	»	162	1014	0 7938	1 815	0.116	—	15	0.1875	
26	2 360	0	»	»	170	1014	0.815	1.751	0 0612	—	23	—	
27	2.380	0	»	»	200	1011	1.12	2.240	0.096	—	30	0.399	
28	2.290	0	»	12	125	1015	0 7325	1.525	0.090	—	18	0 252	
29	2 280	0	»	50	0	—	—	—	—	—	42	—	
30	2 370	0	»	»	275	1020	1.592	3.25	0 330	—	40	0.5225	
31	2.280	0	»	»	125	1815	0.785	1.62	0.1575	—	30	0.42	

Lapins XXX et XXXI.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES		OBSERVATIONS
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE	
mars													
24	2.055	—	200	50	110	1017	0.4004	0.8056	0.077	0.825	0		
25	2.085	—	»	»	110	1019	0.6468	1.1033	0.110	0.110	30		
26	2.070	—	»	»	150	1015	0.504	0.9997	0.120	0.135	30		
27	2.075	0.50	»	»	140	1015	0.6076	1.1214	0.144	0.154	0		Iodure de calcium.
28	2.100	0.50	»	»	125	1017	0.6477	1.3037	0.1625	0.300	30		» de magnésium.
29	2.220	0.50	»	»	45	1025	0.3376	0.650	0.0562	0.180	48		» de calcium.
30	2.180	—	10	0	300	1015	1.550	2.87	0.310	0.690	12		Urines diluées par eau de lavage.
31	2.060	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	2.045	—	0	0	90	1025	1.4237	2.623	0.243	0.135	12		Ce lapin est le même qui a servi du
2	1.890	—	50	0	90	1025	1.4237	1.9764	0 279	0.0675	25		24 mars au 31.
3	1.850	—	180	35	60	1025	—	1.9314	—	0.0755	25		
4	1.835	—	200	50	120	1025	1.8911	2.9606	0.120	0.180	45		
5	1 810	—	130	30	100	1021	0.858	—	—	—	35		Les urines renfermaient encore de l'iode
6	1.870	—	200	50	102	1014	0.3998	0.7787	0.047	0.051	40		le 2 avril.
7	1.730	—	»	»	210	1017	1.0125	0.023	0.163	0 357	35		
8	1.755	—	»	»	103	1015	0.560	0.8388	0.035	0.154	30		
9	1.735	0.50	»	20	125	1018	0.697	1.3887	0.100	0.1125	22		Iodure de lithium.
10	1.745	0.50	»	»	130	1021	0.873	1.7373	0.104	0 260	15		»
11	1.695	0.50	»	»	175	1018	0.686	1.3125	0.082	0.455	35		»
12	1.755	0.50	»	50	90	1015	0.490	2.9378	0.036	0.225	18		»
13	1.762	0.50	»	»	155	1020	0.6293	1.195	0.062	0.4375	20		»
14	1.785	0.50	»	»	90	1020	0.4032				0		

Lapin XX.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES		OBSERVATIONS
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE	
13	2.160	0	200	50	128	1020	—	—	—	—	25	—	
14	2.150	—	»	»	130	1017	0.728	1.261	0.168	0.130	30	—	
15	2 190	—	»	»	140	1017	0.7742	1.2826	0.192	0.175	30	—	
16	2.180	—	»	»	125	1016	0.6615	1.0266	0 2025	0.108	30	—	
17	2 185	—	»	»	130	1016	0.6188	1.0545	0.195	0.226	30	—	
18	2 220	1 gr.	»	»	100	1017	0 504	0.8112	0.140	0.100	30	—	
19	2.170	1 gr.	»	»	145	1017	0.667	1.250	0.159	0.471	85	—	
20	2.100	0	»	40	170	1030	1.0472	2.1462	0.216	1.02	100	—	Iodure ammonique en injection sous cutanée.
21	2.140	1 gr.	»	50	105	1020	0.495	0.9447	0.147	0.1575	30	—	
22	1 970	0	100	30	200	1023	1 12	1.994	0.320	1.05	50	—	
23	2.010	0	200	50	100	1019	0.758	1.53	0.210	0.200	20	—	
24	2.055	0	»	»	110	1017	0 4014	0.8056	0.077	0.0825	0	—	
25	2.085	0	»	»	110	1019	0.6488	1.1033	0.110	0.110	30	—	
26	2.070	0	»	»	150	1015	0.504	0.9097	0.120	0.135	30	—	
27	2 075	0	»	»	140	1015	0.6676	1.1214	0.144	0.154	0	—	

Lapin VIII.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES		OBSERVATIONS
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE	
Sept.													
1	2.220	—			125	1017	0.74175	1.29875	—	—	20	—	Av. admin. des iod. { azote de la nour. 1.42
2	2.225	—			85	1015	0.595	1 0089	—	—	15	—	» fèces 0,3129
3	2.235	—			125	1015	0.700	0.94	—	—	20	—	Azote par jour :
4	2 240	—			130	1018	0.6825	1.17	—	—	25	—	pend. adm. des iod. { nourriture . . 1.42
5	2.240	—			90	1017	0.63	0.855	—	—	25	—	fèces 0.3725
6	2.270	—			130	1019	0.728	1.365	—	—	15	—	après » » » { nourriture . . 2.06
7	2.280	—			120	1018	0.672	1.14	—	—	30	—	fèces 0 2886
8	2.290	—			130	1016	0.546	1.0426	—	—	30	—	
9	2.290	—			112	1016	0.588	1 0068	—	—	15	—	
10	2.290	—			125	1016	—	—	—	—	15	—	
11	2.300	1 gr.			100	1016	0.665	0.994	—	—	25	—	Iodure de sodium par voie gastrique.
12	2.370	»			215	1016	1.2985	1.9875	—	—	70	—	
13	2.170	»			55	1016	0 3637	0.6017	—	—	25	—	L'animal a pris chaque jour 200 gr. de carottes, sauf le 21 où il a pris 180 gr.
14	2.255	»			110	1030	1.234	0.7172	—	—	8	—	
15	2.335	»			150	1020	0.6925	1.20	—	—	8	—	Il a pris chaque jour 50 gr. d'avoine, sauf le 21, où il a pris 19 gr.
16	2 370	»			110	1021	0.7315	1.2485	—	—	30	—	
17	2.370	»			180	1015	0.756	1.0206	—	—	10	—	22 » 40 gr.
18	2.370	0			145	1035	1.1165	1.74	—	—	35	—	23 » 40 gr.
19	2.340	1 gr.			150	1018	0.84	1.2315	—	—	20	—	24 » 40 gr.
20	2.370	0			215	1016	1.05	1.3995	—	—	35	—	25 » 42 gr.
21	2.180	0			70	1025	0.7105	0.8627	—	—	—	—	26 » 43 gr.
22	2.215	—			90	1025	0.7265	1.0962	—	—	—	—	27 » 40 gr.
23	2 300	—			140	1015	0 784	0.7658	—	—	—	—	28 » 33 gr.
24	2.335	—			130	1018	0.637	0.9035	—	—	—	—	
25	2.355	—			170	1015	0.714	0.9741	—	—	—	—	
26	2 375	—			200	1013	0.766	0.996	—	—	—	—	
27	2.350	—			135	1015	0 65205	1.124	—	—	—	—	
28	2.360	—			200	1010	1.0065	1.0065	—	—	—	—	

Lapin XII.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES	
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE
1	1.950	—	200	50	65	1015	0.3185	0.4595	—	—	15	—
2	1 980	—	»	»	125	1017	0.6125	1.05125	—	—	25	—
3	1.980	—	»	»	115	1016	0.4025	0.6831	—	—	20	—
4	2.015	—	»	»	150	1012	0.63	0.7875	—	—	32	—
5	1.970	—	»	»	100	1017	0.56	0.998	—	—	2	—
6	2 020	—	»	»	70	1016	0.245	0.455	—	—	52	—
7	2.000	—	»	»	110	1020	0.5005	0.77	—	—	30	—
8	1.950	—	»	»	70	1017	0 3185	0.5614	—	—	25	—
9	1 975	—	»	»	150	1015	0.6825	1.2715	—	—	35	—
10	1.950	—	»	»	50	1017	0.385	—	—	—	0	—
11	2.010	1 gr.	»	»	125	1017	0.525	0.93	—	—	28	—
12	1.970	»	»	»	100	1020	0 455	0.725	—	—	45	—
13	1.970	»	»	»	75	1021	0.3937	0.8205	—	—	20	—
14	1.980	»	»	»	115	1027	0.5235	0.7498	—	—	20	—
15	2.010	»	»	»	95	1027	0 63175	0.8075	—	—	20	—
16	2.030	»	»	»	120	1025	0.63	1.095	—	—	30	—
17	2.030	»	»	»	65	1022	0.4095	0.5551	—	—	15	—
18	2.020	o	»	»	90	1030	0.6515	0.99	—	—	40	—
19	2 060	1 gr.	»	»	80	1021	0.504	0.74	—	—	50	—
20	2.040	o	»	»	195	1010	0.6825	0.78	—	—	50	—
21	2.030	o	»	»	70	1016	0.343	0 3865	—	—	40	—
22	2.040	o	»	»	80	1020	0.448	0.5216	—	—	0	—
23	2.075	6	»	»	120	1019	0 546	0.6564	—	—	18	—
24	2.080	o	»	40	100	1020	0.476	0.794	—	—	20	—
25	2.050	o	»	50	110	1014	0.308	0.4378	—	—	32	—
26	2.110	o	»	»	80	1018	0,2537	0.6376	—	—	30	—
27	2.135	o	»	»	125	1016	0.525	0.813	—	—	27	—
28	2.125	o	»	»	100	1012	0.770	1.2848	—	—	42	—

OBSERVATIONS

Azote absorbé par jour :

Avant iodures		1.42
Éliminé par fèces		0.3516
Pend.	nourriture	1.42
	fèces	0.4067
Après	nourriture	1.40
	fèces	0,3882

Iodure sodique par la voie gastrique,

Lapin XVII.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES		OBSERVATIONS
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE	
Dec.													
13	1 910	0	130	50	28	—	—	—	—	—	5	—	
14	1.915	0	165	»	95	1033	1.9418	2.9325	0.1425	0.2375	25	—	
15	2.020	0	160	»	0	—	—	—	—	—	40	—	
16	1.880	0	160	»	248	1020	1.736	2.766	0.2725	0.450	40	—	
17	1.930	0	185	»	100	1015	0.452	0.7685	0.140	0.100	30	—	
18	1.870	1 gr.	200	»	150	1015	0.630	1.0647	0.1125	0.225	30	—	Iodure d'ammonium en injection sous-cutanée.
19	1 840	»	200	»	80	1021	0.5336	0.73	0.200	0.08	70	—	
20	1 870	0	105	»	0	—	—	—	—	—	30	—	
21	1.710	1 gr.	100	15	108	1030	1.9268	4.003	0.882	0.337	5	—	
22	1.620	0	25	0	75	1035	0.9455	1.7910	0.5625	0.195	0	—	
23	—	—			—	—	—	—	—	—			Mort la nuit du 22 au 23.

Lapin II.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE CAR.	NOURRITURE AV.	URINES QUANTITÉ	URINES DENS.	URINES AZOTE	URINES URÉE	URINES P_2O_5	URINES NaCl	FÈCES QUANTITÉ	FÈCES AZOTE	OBSERVATIONS
28	2.270	0	790	50	125	1028	1.068	—	0.0412	—	18	0.2205	
29	2.332	0	190	50	70	1020	0.637	—	0 09912	—	15	0.0000	
30	2.450	—	200	50	80	1023	0 5320	—	0.053	—	15	0.210	
31	2 400	—	200	40	200	1016	1.12	2.24	0.186	—	30	0.3675	
1	2.280	0.1 gr.	200	40	135	1020	0 756	1.9845	0 145	—	15	0.2625	Iodure de potassium par la voie gastrique.
2	2.272	»	150	35	110	—	1.078	—	0.0525	—	10	0.112	
3	2.235	»	100	20	50	1033	0.455	—	0.126	—	18	0.216	
4	2.250	»	170	30	35	1021	0.7647	—	0.198	—	14	0.196	
5	2.285	»	200	50	220	1015	1.078	2.1252	—	—	12	0.147	Azote absorbé — Azote éliminé par
6	2.255	»	115	20	82	1025	0.861	—	0.300	—	5	0.027	par jour : — fèces par jour :
7	2.250	»	135	45	50	1038	0.6525	2.2245	0.360	—	10	—	avant les iodures 1.364 — 0.2904
8	2.270	»	200	50	85	1028	0.7437	—	0.1938	—	23	—	avec 0.10 KI 1.082 — 0.1973
9	2.300	1 gr.	95	43	100	1027	0.630	—	0 138	—	20	—	avec 1 g. KI 0.7393 — 0.3369
10	2.280	»	50	10	100	1030	0.695	1.225	0.360	—	15	—	après les iod. 0.8559 — 0.3639
11	2.120	»	135	45	70	1032	0 4875	1.02	0.210	—	47	—	
12	2.100	»	115	35	0	—	—	—	—	—	20	—	
13	2.175	»	90	35	130	1045	0.7953	1.638	0.4364	—	15	—	
14	2.075	»	57	27	0	—	—	—	—	—	11	—	
15	2.120	»	55	13	120	1039	2 70	—	0.4536	—	35	—	
16	1.960	0	65	25	0	—	—	—	—	—	2	—	
17	2.010	—	50	50	70	1038	1.5435	—	0.0000	—	18	—	
18	1 950	—	155	50	0	—	—	—	—	—	30	—	
19	2.085	—	80	50	210	1015	0.882	1.7787	—	—	21	—	
20	2.025	—	65	45	0	—	—	—	—	—	40	—	
21	2.020	—	80	30	0	—	—	—	—	—	60	—	
22	2.000	—	88	12	170	1014	1.071	—	—	—	0	—	

Lapin XXV.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES		OBSERVATIONS
			CAR.	AV.	QUAN-TITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUAN-TITÉ	AZOTE	
juin													Animal à jeûn depuis le 11 juin.
13	2.260	0			80	1096	—	—	—	—	0	—	
14	2.240	0			0	0	—	—	—	—	0	—	
15	2.150	0			65	1047	1.802	3.658	0.4395	0.08125	0	—	
16	2.100	0			0	0	—	—	—	—	0	—	
17	2.100	0			325	1015	2.821	5.416	0 585	0.2437	5	—	Cette quantité comprend l'eau de lavage de la cage de l'animal.
18	1.990	1 gr			50	1022	0 651	1.267	0.150	0.045	0	—	
19	1.920	1 gr.			100	1035	1.309	2.7885	0.290	0.600	5	—	
20	1.820	0			70	1029	0.7448	1.5581	—	—	12	—	Mort du 20 au 21 juin.

Lapins XXXV et XXXVI.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES		OBSERVATIONS
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE	
Févr.													
3	2.170	0	200	50	180	1015	0.5488	1 0812	0.152	0.120	20		
4	2.220	0	»	0	120	1017	0.5544	1.1719	0.228	0.120	30		
5	2.280	0	»	0	95	1020	0.665	—	—	—	25		
6	2.220	0	»	0	140	»	0.469	0 9267	0.182	0.168	55		
7	2.130	0	»	0	195	»	c.6885	1.191	0.2535	0.312	20		
8	2.120	0	»	0	125	1019	0.6025	0 9552	0.250	0.250	30		
9	2.150	1 gr.	»	0	90	1020	0.5922	1.178	0.189	0.120	30		Iodure de rubidium en injection sous-cutanée 10 0/0.
10	2.130	»	70	45	100	1025	0 77	1.470	0 200	0.500	25		
11	2.020	»	20	0	»	»	0 6581	1.3	0.08	0.550	15		
12	1.960	»	0	0	»	1027	1.036	2.2308	0.290	0.450	10		
13	1.948	»	8	0	68	»	0 5912	0.9477	0.1124	0.442	10		Urine légèrement albumineuse.
14	1.950	—	0	0	82	1007	0.1492	—	—	—	20		Urine avec eau de lavage. Mort du 13 au 14 février.
3	1.965	0	200	50	140	1022	1.568	1.374	0.364	0.280	28		
4	1.930	0	70	30	100	1015	0 588	—	—	—	20		
5	1.880	0	95	5	0	—	—	—	—	—	12		
6	1.990	0	80	30	100	1025	0.784	1.4252	0.105	0.075	20		
7	1.950	0	200	50	»	1000	0.9646	1.3488	0.05	0.050	8		
8	1 960	0	»	»	130	1020	»	1.9018	0.121	0.078	8		
9	1.940	1 gr.	»	»	150	1018	0.672	1.3932	0.090	0 375	25		Iodure de strontium 5 o/o en injection sous-cutanée.
10	1.890	»	»	»	»	1025	0,9135	1.65	0 107	0.480	42		
11	1.855	»	»	»	120	1024	0.8904	1.5717	0.192	0.504	30		
12	1.870	»	85	45	90	1029	0.819	1 5093	0.108	0.584	0		
13	1.873	»	185	50	140	1020	0.946	—	—	—	40		
14	1 880	»	200	»	»	1017	—	—	—	—	20		

Lapin I. — Iodure de potassium.

DATES	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'IODURE	NOURRITURE		URINES						FÈCES	
			CAR.	AV.	QUANTITÉ	DENS.	AZOTE	URÉE	P_2O_5	NaCl	QUANTITÉ	AZOTE
août												
1	2 250	0,10	200	50	175	1011	0.8737	1.65	0.042	—	25	0.35
2	2.270	»	»	35	30	—	0.294	—	—	—	25	0.4375
3	2.370	»	»	50	190	1016	—	1.303	0.0798	—	15	0.2025
4	2.335	»	»	»	150	1015	0.5575	1.0335	0.1305	—	28	0.196
5	2 315	»	»	»	155	1017	0.5983	1.089	0.0465	—	25	0.3937
6	2.250	»	»	»	100	1021	0.630	0 875	0.156	—	20	0.35
7	2.310	»	»	»	160	1015	0 784	1 224	0.1536	—	28	0.426
8	2.280	»	»	»	850	1022	0.6545	0.7514	0.1173	—	12	—
9	2.320	1 gr.	»	25	200	1026	1,12	1.578	0.216	—	20	—
10	2.270	»	»	0	110	1025	0 5852	0.6028	0.105	—	2	—
11	2.310	»	160	30	130	1025	0 7735	0.819	0 1008	—	5	—
12	2.300	»	150	20	65	1038	0.3229	0.5824	0.117	—	0	—
13	2.350	»	170	30	150	1030	1.055	1 632	0.288	—	0	—
14	2.320	»	147	21	185	1029	1.23025	1.5585	0.3441	—	20	—
15	2.285	»	110	13	95	1024	0.6384	0.7505	0.2094	—	5	—
16	2 250	0	180	30	140	1027	1 2576	0.9688	0 2604	—	7	—
17	2 280	0	200	50	180	1026	1.638	1 4292	—	—	1	—
18	2 215	—	»	»	135	1015	0 7087	1.242	—	—	25	—
19	2.212	—	»	»	140	1025	0 833	1.1694	—	—	24	—
20	2.240	—	»	»	150	1016	0 8505	1.264	—	—	19	—
21	2 200	—	»	»	125	1020	0.7437	0 9925	—	—	18	—
22	2.220	—	»	»	150	1016	0.6525	0.9675	—	—	18	—
23	2.205	—	»	»	70	1020	0.3675	0.5663	—	—	27	—
24	2.240	—	»	»	150	1015	0.7875	0.957	—	—	30	—
25	2.220	—	»	»	110	1016	0 5775	0.991	—	—	15	—
26	2.215	—	»	»	170	1015	0.495	1.0013	—	—	36	—

OBSERVATIONS

Cet animal a absorbé journellement 1,39 d'azote en moy. pendant les 8 j. qu'a duré l'administration quotidienne de 0,10 gr. Il a éliminé journell. une moyenne de 0.9493 gr. d'azote. Il a donc fixé par jour 0,4407 d'azote, c'est à-dire pour les 8 jours 3,5 gr. d'azote ce qui correspond à environ 25 gr. d'albumine.

Iodure de potassium par voie gastrique :

Pendant les 7 j. qu'a duré l'administration journ. de 1 gr. KI, l'animal a en moyenne absorbé. par j., 0.8298 gr. d'azote et a élim. 0,9285 d'azote; il a donc déssass. de sa propre subst. tous les j. 0,09879 gr. d'azote, c.-à-d. en tout 0,69253 d'azote ou 4,94 gr. d'albumine. Iode persiste dans les urines.

Azote absorbé par jour . . gr. 1.229
Azote éliminé . . . » 1.507
Azote déssasimilé par jour . » 0.278

Pendant les 9 jours qui ont suivi la disparition de l'iode des urines, l'animal a absorbé une moyenne quotidienne de 1.42 gr. d'azote Il n'a éliminé journellement que 0.1116 gr. d'azote.

On peut donc admettre une assimilation journalière de 0.50846 gr. d'azote, c.-à-d. pour les 9 jours 4.5756 gr. c. à-d. environ 32 gr. d'albumine.

§ 3. Action des iodures sur la désassimilation de l'azote.

Il ressort de l'étude comparative des tableaux qui précèdent, que les iodures, d'une façon générale, augmentent notablement la désassimilation des substances azotées. — Nous faisons abstraction de l'augmentation de l'azote urinaire chez les animaux à jeun, ou chez les animaux ne prenant pas leur ration ordinaire par suite de troubles digestifs. Il y a chez ces animaux trop de facteurs qui interviennent pour accélérer la désassimilation des albumines pour que l'on puisse affirmer que les iodures interviennent seuls. Nous aurons d'ailleurs l'occasion en, étudiant l'élimination des phosphates, de montrer que, chez ces animaux, l'exagération de l'excrétion de l'azote tient, en majeure partie, à une inanition complète ou relative. —

On voit également, en comparant les résultats obtenus, que l'excrétion de l'urée n'est pas modifiée d'une .façon uniforme. Tantôt, en effet, elle est augmentée; tantôt elle est diminuée. Nous ne pouvons en somme rien affirmer de précis à son égard. Peut-être cela tient-il en partie aux méthodes employées (voir plus haut).

Nous nous abstiendrons, par conséquent de toute discussion à propos de ce manque de parallélisme entre l'élimination de l'urée et celle de l'azote. Le seul fait a en retenir, c'est que Rabuteau, Milanesi et Von Boeck, malgré les précautions dont ils se sont entourés, n'ont pu, en prenant l'urée comme base, se faire une idée exacte de la désassimilation des albumines sous l'influence des iodures.

Nous avons déjà, précédemment, en nous occupant de l'action de l'iode sur l'albumine, signalé la possibilité d'une ioduration des groupements azotés de l'albumine tout en faisant observer que l'analyse élémentaire rendait l'hypothèse d'une action sur tous ces groupements peu probable. — Si réellement tous les atomes d'azote de l'albumine étaient uniquement éliminés en vertu de leur combinaison avec l'iode, l'augmentation de l'azote urinaire serait, jusqu'à un certain point, fonction de l'iode éliminé. Un poids donné d'azote éliminé en plus qu'à l'état normal demandrait au moins son équivalent d'iode.

Or, l'examen attentif des bilans nutritifs montre que ce parallélisme n'existe pas.

Par exemple : Le lapin XLVIII élimine à l'état normal en moyenne $0^{gr}615$ d'azote (moyenne de 8 jours). On lui administre, en 5 jours, 5 grammes d'iodure de calcium et, pendant les 8 jours qui suivent le premier jour de l'administration, il élimine une moyenne journalière de

0gr8211 d'azote. Il y a, par conséquent, un excédant quotidien de 0gr2053 d'azote, ce qui pour les 8 jours donne un excès de 1gr6424 d'azote. — Or, si tout l'iode de l'iodure de calcium avait été combiné à de l'azote albumineux ou plutôt si tout l'excédant d'azote provenait exclusivement de sa combinaison à l'iode, nous aurions eu une augmentation totale de 0gr2065 d'azote seulement (calculé d'après la teneur de l'iodure calcique en iode). On voit que l'augmentation est 6 fois plus forte qu'elle ne le serait dans ce cas, en supposant même, ce qui n'est pas, que tout l'iode fut éliminé par les urines. —

Le lapin XLII a reçu en totalité, pendant 5 jours, 5 grammes d'iodure sodique brut correspondant à 2gr733 d'iodure de sodium sans eau de cristallisation. — La moyenne journalière de l'élimination de l'azote était normalement de 0,6729. Sous l'influence de l'iodure elle monte, moyenne de 8 jours, à 0,739. L'écart journalier est donc de 0gr066. Ce qui, pour les 8 jours, donne 0,529. Or, si l'excédant d'azote éliminé tenait exclusivement à sa combinaison avec l'iode, ce chiffre ne devrait être que $\frac{14 \times 2,733}{150} = 0,255$ d'azote, donc à peine la moitié du chiffre réel. Nous constatons la même chose pour le strontium. Le lapin XXVI élimine normalement une moyenne journalière de 0,660 d'azote. — Sous l'influence de 6 grammes d'iodure de strontium administrés en 9 jours, la moyenne devient (7 jours) 0,8443, donc un écart journalier de 0,1843. Ce qui, en 7 jours, donne : 1gr2801. Or, à supposer que tout l'excédant d'azote fût combiné à l'iode, l'augmentation ne serait que de 0gr40 d'azote.

Pour le lapin XX, qui a reçu 3 grammes d'iodure ammonique en 4 jours, l'élimination journalière étant en moyenne de 0 gr. 6573, monte, sous l'influence de l'iodure, à 0 gr. 775 (5 jours). Écart journalier, 0,1077, soit en tout 0,5385 pour 5 jours. Mais il faut tenir compte dans ce cas de l'azote introduit dans l'organisme sous forme d'iodure ammonique. L'analyse directe de ce dernier donne, pour les 3 gr., 0gr144 de N. Il reste donc un excédant de 0 gr. 3945 d'azote au moins, qui sont imputables aux modifications de la nutrition. Il est intéressant de constater que les modifications ne s'en sont pas moins accomplies, malgré l'introduction de l'iode sous une forme qui, théoriquement, semble être celle sous laquelle l'albumine abandonne son azote. — Ce fait montre bien que tout iodure introduit dans l'organisme, subit une décomposition qui met son iode en liberté. Mais si l'iodure ammonique avait intégralement cédé son iode aux tissus pour les modifier, et si l'azote en excès provenait seulement de la combinaison avec l'iode, nous devrions avoir une augmentation de 0 gr. 194 au lieu de 0 gr. 3945.

L'excrétion journalière d'azote du *lapin* *N° VIII* est en moyenne de o gr. 6548 à l'état normal. Dans les 10 jours qui suivent, sous l'influence de 8 gr. d'iodure de sodium, elle monte à o gr. 8814 : écart journalier o gr. 226, soit 2 gr. 266 en 10 jours. Or, les 8 grammes d'iodure administrés comprennent, à peu de chose près, 3 gr. 76 d'iode, ce qui correspondrait à un équivalent de o gr. 406 d'azote, c'est à dire à moins du cinquième de l'écart constaté.

Pour le *Lapin XII* l'excrétion journalière moyenne est normalement de o gr. 470 d'azote (11 jours); sous l'influence de 8 grammes d'iodure de sodium, elle monte à o gr. 621 (9 jours). Ecart journalier, o gr. 151 ; écart total 1 gr. 359. — Il devrait y avoir seulement un excédant de o gr. 406 d'azote, soit moins du tiers de ce que nous trouvons en réalité.

Lapin XXX. Élimination moyenne journalière de o gr. 5337 d'azote (4 jours). On lui administre, en 3 jours, 1 gramme d'iodure de calcium et o gr. 50 d'iodure de magnésium; la moyenne d'azote éliminé devient o gr. 844, soit un écart journalier de o gr. 311. Écart total o gr. 933. Or, à supposer que l'on ait employé des sels anhydres, la quantité totale d'iode ingéré serait de 1 gr. 174, ce qui correspondrait à une augmentation totale de o gr. 130 d'azote, c'est-à-dire à peine le 1/7 de la quantité trouvée.

Faisons encore une fois remarquer que, dans toutes les expériences que nous venons d'analyser, l'alimentation des animaux n'a pas subi de modifications pendant l'administration des iodures. Ils n'ont par conséquent pas eu à remplacer une partie quelconque de leurs aliments par les albumines de leurs tissus et l'on ne peut imputer à l'inanition partielle la désassimilation plus forte des substances azotées. C'est donc aux iodures seuls qu'il faut attribuer cette augmentation. Mais, de la discussion à laquelle nous venons de soumettre les faits, il résulte clairement que cette augmentation n'a pas pour seule raison l'ioduration des radicaux azotés que l'on trouve dans la molécule albumineuse. Nous avons d'ailleurs montré plus haut que cette ioduration exécutée in vitro ne modifiait pas sensiblement la teneur en azote de l'albumine après dialyse; on ne peut pousser plus loin la comparaison entre les effets de l'iode sur l'albumine morte et ses effets sur l'albumine vivante. — La différence entre ce qui se passe dans l'éprouvette du chimiste et ce qui s'exécute dans l'organisme, réside peut-être dans ce fait que l'albumine vivante n'a pas la même composition que l'albumine morte (SCHUTZENBERGER, A. GAUTIER, E. PFLÜGER et O. LOEW), mais surtout dans cet autre fait que l'albumine vivante iodée est soumise à des processus chimiques, dont nous ignorons encore l'essence et qui ont pour effet d'activer sa destruction.

Il est certain en tous cas, qu'elle est beaucoup plus aisément destructible que l'albumine vivante normale. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point à propos de l'étude des oxydations chez les animaux soumis aux traitements iodurés. — Il n'est pas irrationnel d'admettre que l'adjonction d'un seul atome d'iode à toute une molécule d'albumine suffise à rendre cette dernière plus labile, plus disposée à se détruire et c'est dans ce fait, sans doute, qu'il faut chercher l'explication de l'augmentation de l'azote urinaire, augmentation considérable, si on la compare à ce qu'elle aurait dû être en admettant comme nécessaire l'ioduration de tous les atomes d'azote.

Mais nous devons revenir à l'un des composés que nous avons étudié parce qu'il présente des particularités intéressantes, nous voulons parler de l'iodure de lithium. Il se trouve, en effet, que pour ce médicament, l'azote urinaire, loin d'augmenter, diminue. La moyenne de 4 jours chez l'animal normal étant de 0,667, tombe à 0,583 pour 8 jours sous l'influence de 3 grammes d'iodure de lithium administrés en 6 jours. — Il semblerait donc que l'iodure de lithium, à l'encontre des iodures alcalins et alcalino-terreux que nous avons étudiés, loin d'augmenter la désassimilation des matériaux azotés, la diminue.

Nous avons des raisons de croire, comme on le verra quand nous étudierons les phénomènes de la respiration, qu'il faut ici dissocier les phénomènes dûs à l'action de l'iode de ceux qui résultent de l'action du lithium lui-même. L'iode imprimerait toujours une allure particulière aux processus de destruction des albumines, mais, d'autre part, le lithium interviendrait pour restreindre la quantité de substance albuminoïde normalement détruite.

§ 4. Influence des iodures sur l'élimination des phosphates.

Un autre point intéressant qui ressort de l'étude des modifications de la nutrition sous l'influence des iodures d'ammonium, de strontium, de lithium et de calcium, c'est que l'élimination des phosphates est modifiée dans un sens analogue à celle de l'azote.

Chez le *le Lapin XX* nous constatons que la quantité de phosphates calculée sous forme de P^2O^5 est de 0,179 par jour (moyenne de 5 jours), dans les conditions normales. Cet animal reçoit, dans l'espace de 5 jours, trois grammes d'iodure d'ammmonium et la moyenne s'élève alors à 0,210. Mais les jours suivants elle descend en dessous de la normale et, si, au

lieu de faire porter le calcul sur les 5 premiers jours, on prend la moyenne de 9 jours, on voit qu'elle retombe à 0,161. — Il semble donc que les iodures accélèrent l'élimination des phosphates, mais que le surplus que l'on constate dans les urines sous leur influence, soit balancé dans la suite par une diminution proportionnelle, indice d'une fixation du phosphore de la nourriture dans l'organisme.

Nous n'avons pu suivre assez longtemps les lapins traités par l'iodure de sodium pour constater cette compensation. Mais le n° XLII a présenté, lui aussi, une augmentation des phosphates urinaires. La moyenne journalière, calculée chez l'animal normal pendant 7 jours, étant de 0,090, est montée à 0,132.

Pour le lithium, au contraire, l'élimination des phosphates semble plutôt subir une diminution qu'une augmentation (0,067 moyenne de 7 jours, au lieu de 0,093 moyenne de 5 jours chez l'animal normal). — Ce fait vient encore à l'appui de ce que nous avons dit plus haut de l'influence du lithium sur la nutrition.

Il montre à nouveau que ce corps est par excellence un médicament d'épargne, qui diminue la destruction des tissus. Il est possible que ce soit cette propriété, tout autant, si pas plus, que la faculté que possède le lithium de former des urates solubles qui en fasse un médicament de valeur dans la diathèse urique. Diminuer la formation d'acide urique, rectifier un vice de nutrition servirait en somme beaucoup plus à prévenir les accès de goutte que dissoudre les concrétions uratiques. En un mot, on agirait par la lithine dans le traitement de la goutte, comme on essaye de le faire par le régime dans le traitement de l'obésité; on chercherait moins à éliminer des produits anormaux qu'à en entraver la formation. Nous verrons plus loin que nous avons tout lieu de penser que l'iodure de lithium répond admirablement à ces indications.

Si nous examinons l'influence des iodures alcalino-terreux sur l'élimination des phosphates, nous constatons un fait qui est en contradiction apparente avec ce que nous avons dit des iodures de sodium et d'ammonium. C'est que les iodures alcalino-terreux) strontium, cœsium et magnésium) diminuent notablement l'excrétion des phosphates urinaires. Ce n'est là, d'ailleurs, que la confirmation de faits signalés par LEHMANN, (*Berliner klinische Wochenschr.* 1882, p. 320), par RIESELL, (*Hoppe-Seyler's Medic. ch. Untersuch.*, Heft. III, p. 319), par SCHETELIG (*Virchow's Arch.*, Bd. LXXXII, p. 437), par TEREG et ARNOLD, (*Pflüger's Archiv.*, Bd. XXXII, p. 122) et VON NOORDEN, (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. XVII, p. 525), d'après lesquels l'élimination des phosphates urinaires diminue considé-

rablement sous l'influence de sels alcalino-terreux. C'est que, ainsi qu'ils l'ont démontré, ces substances fixent l'anhydride phosphorique au niveau de l'intestin et s'éliminent par les selles, sous forme de phosphates alcalino-terreux difficilement solubles. Ainsi, d'une moyenne journalière de 0,128 (5 jours) les phosphates urinaires descendent à 0,119, moyenne de 5 jours, sous l'influence de l'iodure de strontium. — De 0,111 moyenne de 8 jours, ils tombent 0,077 (moyenne de 9 jours) sous l'influence de l'iodure de calcium.

En résumé, les iodures alcalins, à l'exception de l'iodure de lithium, tendent à augmenter l'élimination des phosphates, tout au moins pendant les jours de leur administration. Cette augmentation est compensée dans la suite par une diminution proportionnelle, en sorte que l'appauvrissement de l'organisme en phosphore, sous l'influence des iodures alcalins, n'est que passager. — L'iodure de lithium, au contraire, diminue l'excrétion des phosphates. Il en est de même des iodures alcalino-terreux. Seulement, pour ceux-ci, la diminution n'est qu'apparente et elle est compensée et au-delà par l'élimination des phophates par les selles. — La diminution des phosphates urinaires sous l'influence de l'iodure de lithium coïncidant avec une diminution de l'azote urinaire serait la seule due à une action d'épargne sur la nutrition.

Ces faits sont bien de nature à montrer combien il est prématuré de tirer des conclusions relatives à l'influence exercée par un médicament sur la nutrition en s'en tenant à l'étude d'un seul élément, comme les phosphates, par exemple, et combien il est dangereux de tenter des généralisations applicables à des médicaments d'un même groupe. Nous voyons ici un produit d'excrétion augmenter ou diminuer sous l'influence de divers médicaments, très voisins chimiquement les uns des autres, et la diminution elle-même avoir une signification toute différente suivant le cas, quand on la compare aux modifications subies par un autre produit d'excrétion.

Mais, en ce qui concerne les phosphates, on peut chercher à pénétrer d'une façon plus intime encore le sens de la désassimilation constatée sous l'influence de certains iodures. D'une manière absolue on peut déjà dire que l'augmentation de l'élimination des phosphates indique une destruction de certains tissus; cette destruction est rendue plus vraisemblable encore quand l'azote excrété augmente simultanément. D'autre part, le fait que, sous l'influence des iodures, la proportion entre les phosphates et l'azote reste sensiblement la même, tendrait à faire croire que chez l'animal sain la désassimilation ne porte pas sur d'autres tissus qu'à l'état normal. — C'est ce qui nous a déterminé à

ne pas tenir compte, pour l'action des iodures sur l'élimination de l'azote, des résultats fournis par les lapins I et II, chez lesquels l'alimentation s'est faite d'une façon défectueuse à partir du jour où ils ont reçu de l'iodure de potassium. En effet, chez le premier de ces animaux, le rapport Az : P_2O_5 s'est abaissé de 6 à 3,8. Chez le second de 6,7 à 4,1. Cette diminution montre bien que ces animaux étaient dans un état d'inanition relative, car dans l'inanition il y a des tissus plus riches en P_2O_5 que les glandes et les muscles qui sont détruits. Nous voulons parler surtout des tissus osseux. Le rapport que nous trouvons est sensiblement le même que celui que MUNCK (*Bericht über die Ergebnisse des. an* CETTI *ausgeführten Hungerversuchs;* Berl. klin. Wochenschr., 1887, p. 428) a trouvé chez le jeûneur CETTI.

En résumé, l'action dénutritive des iodures serait, chez l'animal sain, une simple exagération du courant ordinaire de la désassimilation et l'on ne pourrait pas admettre une affinité spéciale de ces médicaments pour certains tissus qui ferait disparaître plus rapidement ces derniers. Répétons d'ailleurs que ces études ont été faites chez les herbivores sains. Il est probable que chez le malade certaines formations pathologiques sont plus accessibles à l'action des iodures; il ne peut y avoir pour cela de modification du rapport $\frac{Az_2}{P_2O_5}$ si la composition chimique de ces tissus est sensiblement la même que celle des tissus normaux. Ce n'est que dans le cas où ces formations pathologiques intéressent des organes riches en phosphore (exostoses syphilitiques) que l'on pourrait avoir une diminution de ce rapport. C'est à l'expérimentation clinique à vérifier si ces prévisions sont exactes.

§ 5. Influence des iodures sur l'élimination des chlorures.

En additionnant les chiffres de chlorure sodique fournis pendant 8 jours par le lapin XLII, nous trouvons une moyenne quotidienne de 0gr088 à l'état normal. Soumis à l'influence de l'iodure sodique, il élimine ensuite, en 8 jours, une moyenne journalière de 0gr3985, c'est-à-dire 0gr3097 de plus qu'à l'état normal. — Pendant ce temps, il a donc éliminé 2gr4776 de chlorure sodique de plus que d'habitude. Une part de l'excédant revient à l'iodure sodique qu'on lui a administré. Il a reçu 5 grammes d'iodure sodique brut, correspondant à 1gr075 de

NaCl. Il y a, par conséquent, dans ce laps de temps, au moins 1gr402 de chlorures urinaires en excès sur la normale, c'est-à-dire 0,175 par jour.

Sous l'influence de l'iodure sodique, l'élimination des chlorures a donc plus que triplé. Il en résulte ce fait, à première vue paradoxal, que, l'alimentation restant la même, les tissus, le sang spécialement s'appauvrissent en chlorures sous l'influence des iodures. — C'est là une confirmation de notre manière de voir en ce qui concerne les modifications de la circulation (1). — Le sang, avons-nous dit, s'appauvrit en éléments liquides quand on injecte de l'iodure à un animal. — Le courant de diffusion qui s'établit alors, entraîne hors des vaisseaux, non seulement l'eau, mais également les chlorures. — Dès le premier jour, en effet, le lapin XLII élimine 0 gr. 218 de NaCl. de plus qu'à l'état normal, soustraction faite de la quantité d'iodure qu'on lui a fournie. — On peut donc admettre que les iodures jouent le rôle de véritables spoliateurs du sang, qu'ils appauvrissent en eau et en chlorures. Mais il semble que cette spoliation ne soit pas définitive et que le traitement étant cessé, les chlorures reparaissent peu à peu dans le sang en diminuant proportionnellement dans les urines. En d'autres termes, que l'animal fixe, pour les besoins de ses tissus, une certaine quantité de chlorure qu'il aurait laissé passer dans les urines à l'état normal. C'est ce qui ressort de l'étude de l'excrétion des chlorures : avant, pendant et après l'administration d'iodure ammonique par exemple.

Lapin XX. Il élimine normalement 0 gr. 147 de NaCl. par jour (moyenne de 5 jours); on lui administre, en 4 jours, 3 grammes d'iodure ammonique. La moyenne devient 0 gr. 579 (moyenne de 5 jours). Pendant ce temps l'animal a donc éliminé, de plus que d'habitude 2 gr. 160 de NaCl., dont il faut soustraire 1 gr. 2 comme valeur d'H^4NI, exprimée en NaCl. — Il y a, par conséquent, 0 gr. 960 de NaCl en plus éliminé pour les 5 jours.

Mais si nous examinons l'excrétion ultérieure des chlorures, nous constatons que celle-ci diminue progressivement de manière à descendre sous la normale. Et si, à partir du jour où nous avons administré H^4NI, nous calculons la moyenne des 13 jours suivants, l'excrétion quotidienne de NaCl tombe à 0 gr. 216, c'est-à-dire, un écart de 0 gr. 069 de la normale. — En 13 jours l'écart total est seulement de 0 gr. 897. — Il se trouve donc que le lapin semble avoir éliminé moins de chlorure pour ce laps de temps, qu'il n'en a reçu dans ses aliments et sous forme

(1) Voir plus loin les modifications que les iodures impriment à la circulation.

d'iodure. La quantité de chlorure qui fait défaut, a donc été fixée dans l'organisme ou éliminée par une autre voie que le filtre rénal.

Le même fait se vérifie pour les autres iodures. Pour l'iodure de strontium, la moyenne journalière de chlorure sodique éliminée s'élève de o gr. 096 à o gr. 396. L'écart journalier est donc de 300 milligr. et l'écart total de 2 gr. 1. Or, à supposer que l'iodure administré (6 grammes) eut été éliminé par les urines à ce moment, il n'aurait augmenté pour ce laps de temps la teneur apparente en chlorures que de 1 gr. 680. Il y a, par conséquent, un excédent de o gr. 420 de NaCl qui a dû être enlevé au sang.

De même pour l'iodure de calcium, la moyenne quotidienne (8 jours) à l'état normal étant de o gr. 182, devient o gr. 419 (11 jours) à la suite de l'administration de 5 grammes d'iodure de calcium, c'est-à-dire que, pendant ce temps, l'animal a dû éliminer, déduction faite de 1 gr. 1 imputable à CaI_2, 1 gr. 507 de NaCl de plus que normalement.

Pour le lapin I, l'élimination moyenne étant de $0^{gr}176$ devient $0^{gr}319$ (moyenne de 14 jours) avec $1^{gr}306$ d'iodure de potassium compté sous forme de NaCl; c'est-à-dire que ce lapin a reçu $1^{gr}306$ de NaCl de plus que d'habitude et a éliminé 2 gr. de plus. Notons pourtant qu'ici nous admettons une introduction normale de NaCl par la nourriture alors que nous devrions la réduire de beaucoup, l'alimentation elle-même étant diminuée, comme on peut s'en convaincre par l'examen du tableau.

Le lapin II ayant reçu la même quantité d'iodure de potassium que le lapin précédent, voit sa moyenne quotidienne de NaCl urinaire monter de 0,172 à 0,275, l'alimentation subissant les mêmes troubles que chez le n° I. Il y a donc ici également au moins un excédant de 0,136 qui a dû être emprunté au sang.

Le lapin auquel nous avons administré l'iodure de rubidium, malgré une alimentation tout à fait défectueuse, voit sa moyenne de NaCl s'élever de 0,182 à 0,485 (4 jours). L'écart total est de $1^{gr}212$ dont il faut retrancher $0^{gr}520$, correspondant aux 4 grammes d'iodure de rubidium, administré dans l'intervalle. Il y a donc, au moins, o gr. 692 de NaCl, qui ont été enlevés aux tissus du lapin.

Le lapin XXV auquel nous avons donné 3 gr. d'iodure d'ammonium, éliminait normalement une moyenne de o gr. 133 de NaCl par jour. Sous l'influence du médicament cette moyenne s'élève à 0,411 (4 jours). Écart journalier, o gr, 278; écart total, 1 gr. 112, dont il faut retrancher o gr. 600, valeur de H^4NI exprimée en NaCl. Il y a donc o gr. 512 de NaCl enlevé à l'organisme.

Enfin, le lapin qui a servi aux recherches sur le lithium présente, à l'état normal une élimination moyenne de 0 gr. 168 de NaCl. — Sous l'influence de 3 gr. de LiI cette moyenne devient 0 gr. 288. C'est-à-dire que, pour les 7 jours de l'expérience, l'animal a éliminé un excédant de 0 gr. 840 de NaCl, dont 0 gr. 650 à peine dépendent du lithium administré. L'étude de l'iodure de lithium est extrêmement intéressante ici encore, parce qu'elle démontre l'indépendance qui existe entre l'action des iodures sur l'élimination de l'azote et des phosphates d'une part et leur action sur l'élimination des chlorures d'autre part.

On pourrait, en effet, objecter à l'hypothèse que nous avons émise pour expliquer l'action des iodures sur la désassimilation des albuminoïdes que l'augmentation de l'excrétion d'azote est un simple phénomène de transsudation, quelque chose comme le résultat d'un lavage de l'organisme, au même titre que l'augmentation de l'élimination des chlorures.

Contre cette objection plaident les faits suivants :

1° Tout d'abord, la circonstance que, sous l'influence de l'iodure de lithium, l'excrétion de l'azote et des phosphates est diminuée malgré l'augmentation des chlorures;

2° Cet autre fait que, si l'augmentation des chlorures doit *per se* entraîner une augmentation d'azote urinaire, celle-ci sera, dans une certaine mesure, proportionnelle à celle-là.

Or, l'examen des excédants d'azote et des chlorures urinaires nous conduit aux rapports suivants :

Pour H^4NI $\frac{NaCl}{Azote} = \frac{0,960}{0,3945} = 2,4$

» SrI^2 $\frac{NaCl}{Azote} = \frac{0,420}{1,2801} = 0,33$

» Na I (XLII) $\frac{NaCl}{Azote} = \frac{1,4026}{0,529} = 2,6$

» CaI^2 $\frac{NaCl}{Azote} = \frac{2,607}{1,6424} = 1,5$

Ce qui ne permet pas de conclure à une relation de cause à effet entre l'élimination de chlorures et celle de l'azote.

CHAPITRE II.

Influence des iodures sur l'assimilation des matières albuminoïdes chez l'homme.

§ 1. Action des iodures chez l'homme sain.

Nous avons essayé de refaire chez l'homme les expériences que nous avions réalisées chez le lapin. — Disons tout d'abord combien il est difficile de maintenir dans des conditions uniformes, pendant un certain temps, des adultes et cela, aussi bien au point de vue de l'alimentation qu'à celui des occupations journalières. — L'étude d'un bilan nutritif chez des malades d'hôpital suppose chez, le malade et chez le personnel une bonne volonté et une intelligence que l'on ne peut guère espérer rencontrer. Aussi nous avons essayé d'établir sur nous mêmes ce bilan, en nous soumettant, pendant une dizaine de jours, à un régime alimentaire absolument constant. Malheureusement cette constance n'a pu être observée au point de vue du travail physique et intellectuel. De ce chef il s'est introduit évidemment dans nos résultats des facteurs dont il est impossible de déter- miner l'importance. — Aussi, à cause de ces conditions défectueuses, nous accordions, a priori, moins de valeur aux résultats ainsi obtenus qu'à ceux fournis par l'étude des bilans chez les animaux maintenus dans des conditions invariables. Malgré ces considérations nous ne voulions cependant pas laisser de côté ces recherches, afin d'être aussi complets que possible.

Le régime alimentaire auquel nous nous sommes soumis, comprenait :

1° Déjeuner à 9 heures du matin, composé d'un œuf de 45 à 50 grammes;

150 grammes de mie de pain;
40 » de lait;
500 » de café;
50 » de beurre pour la journée.

2° A midi, un repas composé de :
150 grammes de viande maigre de bœuf;
1 œuf;
150 grammes de pommes de terre;
75 » de pois conservés;
100 » de pain;

35 grammes de fromage de Gruyère;
600 » de bière;
200 » de café;
20 » d'eau de vie.

3° Repas du soir vers 8 heures comprenant :
100 grammes de viande froide;
75 » de pain;
40 » de gruyère;
725 » de bière;

L'analyse de ces aliments nous a donné les chiffres suivants :

NATURE DES ALIMENTS	HUMIDITÉ	AMIDON	GRAISSES	AZOTE
Pain	30,67	60	0,75	1,435
Pommes de terre cuites	73,48	18,87	0,07	0,322
Pois cuits	77,06	14,28	2,14	0,875
Gruyère	24,64		22,38	4,45
Beurre	13,37		85,96	0,315
Viande crue	74,81		1,28	3,78
Viande cuite	55,57		9,10	4,515
Lait				0,63
Bière				0,105

La bière, d'une densité réelle de 1,0205, contenait 4,80 o/o d'alcool, 3 gr. o/o de dextrine, 0,162 de glycérine, 1,01 de maltose et 5,44 d'extrait.

Œuf		0,05	10,7	1,84
Café				0,091

D'après ce tableau donnant la composition centésimale des aliments ingérés nous prenions chaque jour :

292 grammes de féculents.
152 » de graisse.
147 » d'albumine.

Ce qui nous donne, y compris l'azote ingéré avec le café, un total de 22 grammes 7 environ d'azote. Les tableaux suivants donnent la marche de la destruction de l'azote; nous donnerons plus loin les tableaux relatifs aux phénomènes chimiques de la respiration.

Bilan de X.

DATES	POIDS	QUANTITÉ D'IODURE DE POTASSIUM	QUANTITÉ D'URINE	DENSITÉ	AZOTE TOTAL	URÉE	P^2O^5	NaCl	FÈCES		OBSERVATIONS
									QUANTITÉ	AZOTE	
2 oct.	75.250	—	2.510	1016	15.2186	31.375	4.267	16.315	95	1.520	
3 »	75.250	—	2.000	1020	18.48	37.32	5.000	11.333	95	1.25875	
4 »	74.700	—	2.075	1019	20 6255	38.91	4.1875	10.793	130	1.9565	
5 »	75.250	—	1.855	1021	25.035	40 032	5.565	10.5937	90	1 134	
6 »	75 250	15 gr.	2.470	1020	19.7106	35.7656	4.446	21.6125	150	2.591	
7 »	75.050	15 gr.	2.220	1022	22.0668	41.9358	5.187	18.870	45	0 8537	
8 »	75.250	—	1.575	1019	20.8372	38.9812	5 355	5.906	178	2.3674	
9 »	—	—	1.770	1022	17.0268	41 529	3.540(?	13.83	125	—	

Bilan de C.

DATES	POIDS	QUANTITÉ DE KI.	QUANTITÉ D'URINE	DENSITÉ	AZOTE TOTAL	URÉE	P^2O^5	NaCl	FÈCES		OBSERVATIONS
									QUANTITÉ	AZOTE	
2 oct.	72.500	—	2.270	1016	18 9991	34.05	3.405	14 755	40	0.640	
3 »	72.500	—	2.000	1020	20.440	36.78	4.81	12.5	57	1.1371	
4 »	72.150	—	1.360	1027	21.3248	40.65	4 896	10.88	65	1.2285	
5 »	72 500	—	1.740	1022	22.4012	42 264	5.894	10.810	73	1.117	
6 »	72.500	15 gr.	2.000	1026	22.400	41.54	4.20	22.50	52	0.893	
7 »	—	15 gr.	2.350	1022	21.385	42.0425	4 3475	18.80	115	2.5375	
8 »	71.200	10 gr.	1.675	1024	21.105	40.200	3.750	13.400	43	0.8127	
9 »	72.000	—	1.470	1027	22 264	43.2764	5.29	14.7	82	1.4227	
10 »	72.500	—	1.950	1020	20.768	36.075	4.485	17.5	72	1.3932	
11 »	—	—	1.700	1025	20.706	38 25	—	19 125	58	0,9338	

Résumé du bilan de X.

DATES	AZOTE ABSORBÉ	AZOTE TOTAL ÉLIMINÉ	BALANCE	URÉE
1894				
2 X.	22.7906	16.7386	+5.9520	31.375
3 X.	22.7906	19.70675	+3.08385	37.32
4 X.	22.8097	22.5820	+0.2277	38.91
5 X.	22.9243	22.1697	+0.7556	40.032
6 X.	22.8861	24.2037	—1.31765	35.7636
7 X.	22.9437	22.92055	+0.02315	41.9358
8 X.	22.9625	23.20465	—3.34215	38.98
9 X.	22.7715	17.0268 ?		41.529

Résumé du bilan de C.

DATES	AZOTE ABSORBÉ	AZOTE TOTAL ÉLIMINÉ	BALANCE	URÉE
1894				
2 X.	22.7333	19.5491	+3.1842	34.05
3 X.	22.7906	21.57715	+1.4341	36.78
4 X.	22.8288	22.5533	+0.2755	40.65
5 X.	22.9052	23.5187	—0.6135	42.264
6 X.	22.9243	23.2983	—0.3740	41.94
7 X.	22.9243	24.0225	—1.0982	42.0415
8 X.	22.8861	21.9177	—0.9684	40.200
9 X.	22.7524	23.6491	—0.8967	42.2764
10 X.	22.6569	22.1412	+0.5157	36.075
11 X.	22.9816	21.6398	+1.3418	38.250

Disons d'abord que des expériences préliminaires avec des doses de 4 grammes et de 6 grammes d'iodure de potassium par jour chez un sujet de 72 kilog. 500, n'avaient permis de constater aucune modification appréciable de l'azote excrété; il semblait même y avoir une légère diminution de l'urée. Ces faits n'ont rien qui doivent nous étonner. Nous avons vu plus haut que chez le lapin des doses de 0 gr. 10 d'iodure de potassium étaient sans effet sur l'élimination de l'azote. Des doses de 1 gramme ont seules, donné des résultats; ces chiffres correspondraient à des doses de 35 à 40 grammes chez l'homme. — Mais il n'est pas nécessaire d'atteindre ces chiffres extrèmes pour constater une augmentation appréciable au chiffre de l'azote urinaire. Il est a priori évident que des doses de 1 gramme chez l'homme doivent produire des effets chimiques analogues à ceux que l'on observe chez l'animal. Or, en moyenne un gramme d'iodure chez un lapin de 2 kilogrammes provoque une augmentation de 0 gr. 20 d'azote par jour; mais si l'on s'aperçoit aisément d'une semblable différence lorsqu'elle porte sur un total inférieur à un gramme, elle passera tout à fait inaperçue si elle porte sur un total comme celui qui nous rencontrons dans les

analyses des tableaux ci-dessus. Pour que ces modifications soient appréciables, il faut multiplier les doses d'un gramme dans une proportion suffisante sans atteindre pour cela, comme nous le disions plus haut, des doses absolument proportionnelles aux poids, à supposer, toutefois, que les conditions qui président à la mise en liberté d'iode soient les mêmes de part et d'autre.

Ce sont ces considérations qui nous ont déterminés à employer des doses de 15 grammes que l'on pourrait d'abord considérer comme exagérées au point de vue thérapeutique et comme insuffisantes au point de vue de l'expérimentation. — D'ailleurs, en dehors de l'intérêt qui s'attache à l'étude de l'élimination de l'azote, la question de l'excrétion des chlorures, dont nous avons parlé plus haut, offre assez d'importance pour nous engager à entreprendre ces recherches.

Etudions d'abord les changements apportés à la composition des urines par les doses en question.

Dans le bilan C l'urée augmente sous l'influence de l'iodure de potassium (40 grammes en 3 jours). La moyenne journalière s'élève de 38 gr. 43 à 48 gr. 11, soit une augmentation quotidienne de 7 o/o. — L'azote augmente dans des propositions analogues de 20 gr. 744 à 21 gr. 788, soit 5 o/o.

Dans le bilan X l'urée augmente sous l'influence de 30 gr. d'iodure pris en 2 jours, de 36 gr. 909 à 38 gr. 894, c'est-à-dire de 5, 3 o/o. — L'azote, au contraire monte de 18 gr. 839 à 20 gr. 871, soit une augmentation de 10 o/o.

Il faut, dès maintenant, faire ressortir de la comparaison de ces chiffres combien le problème de la nutrition est complexe et la possibilité de variations considérables d'un sujet à l'autre sous l'influence de facteurs impossibles à déterminer actuellement. — C et X, dont les bilans sont donnés plus haut, sont à peu près du même âge, leurs poids diffèrent peu, le genre de vie durant le temps de l'expérience a été absolument le même pour les deux et cependant on constate de notables différences dans l'élimination de l'urée et de l'azote.

L'augmentation porte chez tous les deux sur l'azote total aussi bien que sur l'urée. Mais chez C, c'est surtout l'augmentation de l'azote total qui est considérable, tandis que chez X, c'est l'augmentation de l'urée qui a surtout de l'importance. Etant donné ces variations individuelles, on comprend que, si les doses d'iodure administrées sont faibles, on pourra, l'azote augmentant dans sa totalité, voir une diminution de l'urée chez certains individus. — C'est ce qui ressort d'ailleurs de l'examen des bilans nutritifs chez les lapins soumis aux iodures, et l'on com-

prend dès lors pourquoi RABUTEAU, MILANESI, VON BOECK ont pu observer, soit une diminution de l'urée, soit son maintien au taux normal sous l'influence de doses modérées d'iodures.

Ce n'est pas seulement l'azote urinaire qui augmente sous l'influence des iodures; en examinant le tableau où nous donnons les chiffres d'azote introduit journellement par les nourritures et ceux de l'azote excrété par les urines et les fèces, nous constatons que les jours où l'on administre les iodures, il existe un déficit d'azote qui doit correspondre à une destruction des matériaux azotés de l'organisme. On pourrait objecter à l'hypothèse que nous émettons, concernant l'action de l'iode sur l'albumine que l'élimination des phosphates n'augmente chez aucun des expérimentateurs sous l'influence des iodures.

Il est a priori évident que les quantités de phosphates chez l'un et chez l'autre, avant même une administration quelconque d'iodure sont de beaucoup supérieures à la normale. Dans ces conditions il était bien difficile de tirer aucune conclusion de chiffres si manifestement exagérés.

L'étude de l'élimination des chlorures, nous donne des résultats analogues à ceux que nous avons obtenus chez les animaux. — Chez C, l'élimination moyenne de chlorures par jour a été, à l'état normal 12 gr. 238. Sous l'influence de 40 gr. d'iodure de K, correspondant à 6 gr. 700 de chlorure sodique, l'élimination moyenne monte en 6 jours à 17,67. A supposer que le dernier jour l'iodure de potassium fût complètement éliminé, nous aurions, par conséquent, un excès quotidien de 5 gr. 432 de NaCl éliminé par les urines, ce qui correspond à un excès total de 32 gr. 592. C, a donc soustrait à son organisme 32 gr. 592 — 6 gr. 700 = 25 gr. 892 de chlorure de sodium. La différence, bien qu'elle existe, est moins frappante chez X. Pendant les 2 jours où il a pris en tout 30 grammes d'iodure de K, il a éliminé en plus que de coutume, 20 gr. 241, moins 12,276, c'est-à-dire 7 gr. 965, ou, pour les 2 jours, 15 gr. 930, dont il faut soustraire 5 gr. de NaCl, correspondant à l'iodure absorbé. Il a donc enlevé 10 gr. 930 de NaCl à ses tissus. Mais, chose remarquable, que nous avons d'ailleurs déjà signalée à propos des expériences sur les animaux, les jours suivants la proportion des chlorures tombe en dessous de la normale de sorte que l'on peut entrevoir chez X, le moment où la teneur de l'organisme en chlore sera revenue à son niveau habituel.

§ 2. Action des iodures chez un syphilitique.

Nous avons eu l'occasion d'expérimenter pendant 5 jours sur un sujet spécifique qui a bien voulu se soumettre rigoureusement à ce que nous exigions de lui.

Le tableau ci-dessous nous est fourni par ce malade.

DATES	POIDS	QUANTITÉ D'IODURE	QUANTITÉ D'URINE	DENSITÉ	AZOTE TOTAL	URÉE	P^2O^5	NaCl	QUANTITÉ DE FÈCES	AZOTE
10	59.800	—	900	1027	8.82	19.635	2.844	9.90	115	1.8545
11	59.200	—	800	1072	—	19 632	2.848	8.	—	—
12	59.000	15 gr.	1350	1032	—	32.613	4.05	18.90	—	—
13	59.750	—	600	1037	—	26.694	3 164	4.2	—	0.945
14	59.000	—	700	1032	—	24.724	2.10	5.6	—	2.772

Nous n'avons pu chez ce malade déterminer la quantité journalière d'azote, mais ce bilan tout imparfait qu'il soit, montre comme faits intéressants, une augmentation notable de la quantité d'urée et parallèlement une augmentation des phosphates; l'alimentation était ici infiniment plus réduite que chez les sujets précédemment étudiés ainsi qu'en témoignent les taux de l'urée et des phosphates éliminés avant l'administration des médicaments.

Mais le fait de beaucoup le plus important qui se dégage de cette observation, c'est la modification des quantités de chlorures éliminées sous l'influence de 15 grammes d'iodure, ayant provoqué des phénomènes d'iodisme. — Le jour où l'on a administré le médicament, l'excrétion des chlorures est montée, de 8 gr. 95 à 18 gr. 90. C'est-à-dire que le malade a éliminé 9,95 de plus que normalement; il faut soustraire de ce chiffre 2 gr. 4,575 correspondant aux 15 gr. du sel administré. L'excès est donc en réalité de 7 gr. 4,925. — Le lendemain et le surlendemain les chlorures urinaires tombent beaucoup en dessous de la normale, en même temps que les phénomènes d'iodisme s'accentuent. Et si le calcul de la moyenne porte, non seulement sur le jour où l'on a administré de l'iodure, mais encore sur les deux jours suivants, cette moyenne devient 9 gr. 56; excédant quotidien, 0 gr. 61 (1 gr. 83 pour les trois jours); or, nous avons vu plus haut que le malade a pris une quantité d'iodure correspondant à 2 gr. 4575 de NaCl. — Le malade a donc éliminé par les urines moins de chlorures qu'il n'en a reçu; c'est que vraisemblablement l'excédant s'est éliminé par les muqueuses qui étaient le siège de phénomènes d'iodisme.

§ 3 Actions des iodures sur les fonctions digestives.

Il résulte, de tout ce que nous avons vu jusqu'à présent que l'iode agit sur la molécule d'albumine pour en faciliter la destruction. Nous avons émis cette hypothèse que, vraisemblablement, l'enlèvement d'un radical azoté de la molécule était suffisant pour en amener la destruction; nous verrons plus loin par quel mécanisme. Mais en dehors de cette action sur la nutrition proprement dite, il est possible que celle-ci soit influencée d'une manière indirecte par les troubles apportés aux fonctions digestives par l'action du médicament. C'est évidemment à la clinique qu'il appartient surtout de résoudre cette question; mais nous pouvons déjà tirer des conclusions de nos expériences sur les animaux; quitte à revenir sur ce point à propos de nos observations chez l'homme.

Bien que le médicament fût administré par le tissu cellulaire sous-cutané, les fonctions digestives ont été altérées chez quelques uns des animaux en expérience. Cette altération s'est traduite par une diminution de l'appétit, très notable chez les animaux qui recevaient de l'iodure de potassium ou de l'iodure de rubidium. L'appétit est resté le même, au contraire, chez ceux auxquels on avait administré les iodures de sodium, de calcium, de lithium, de strontium.

Pour ce qui concerne les sels de strontium et de calcium on pouvait, dans une certaine mesure, s'attendre à ce qu'ils ne dérangent pas les voies digestives, depuis les recherches de LABORDE (S^te^ de biologie, juillet 1891) et de DUJARDIN-BEAUMETZ (Société de thérapeutique, 28 octobre 1891). Nous ne pouvons cependant souscrire à l'opinion de LABORDE (5 déc. 1891, Société de biologie) qui conseille de se méfier de l'iodure de strontium sous peine de graves mécomptes et même de le bannir de la thérapeutique sous prétexte qu'il est très difficile à l'obtenir pur et qu'il est beaucoup trop instable. Les échantillons d'iodure de strontium et d'iodure de calcium chimiquement purs qui nous ont été fournis donnaient des solutions limpides et incolores, ne se décomposant pas spontanément et qui ont toujours été admirablement suportées par les animaux et par l'homme.

Il était particulièrement intéressant, au point de vue qui nous occupe, de rechercher l'influence exercée par les différents iodures sur la digestion pepsique ou pancréatique. — A cet effet, nous avons préparé des tubes à réaction renfermant chacun :

1° Une solution au 1/10 cc. de pepsine glycérine de VON WITTICH et de pancréatine glycérinée concentrée. Ces solutions renfermant : la 1re o gr. 0125 de ferment sec, la seconde 0,0141 de ferment pancréatique.

2° 5 à 10 cgr. de fibrine de sang de bœuf séchée ou de blanc d'œuf coagulé.

3° De l'acide chlorhydrique au 1/10, 0,2 cc.; ou du carbonate sodique au 1/5, 0,25 cc.

4° Des quantités variables d'iodures dissoutes dans une quantité d'eau suffisante pour faire 5 cc. Les digestions se font à la température de l'étuve d'Arsonval maintenue à 37°. — On étudie les progrès de la digestion en observant la destruction de la fibrine ou de l'albumine à l'œil nu et en cherchant dans les tubes où ces substances sont disparues, la syntonine, par la soude, la peptone par la réaction du biuret, la propeptone par le ferrocyanure de potassium et l'acide acétique.

Iodure de sodium, en solution à 2/30.

Digestion pepsique. Pepsine Von Wittich. Durée 12 heures.

Tubes renfermant :	0,66 o/o 32 o/o	Digestion complète. Syntonine O. Traces de propeptones. Réaction du biuret très nette.
Après 12 heures :	2,64 o/o 3,96 o/o 5,28 o/o 6 o/o	Digestion incomplète et elle est d'autant moins complète que la solution est plus concentrée. Beaucoup de propeptones. Réaction du biuret peu intense.

Digestion pancréatique.

Pancréatine glycérinée.

Tubes renfermant :	0,66 1,32 o/o 2,64 o/o	Digestion très complète. Traces de propeptones. Réaction du biuret très nette.
	3,90 o/o 5,28 o/o 6 o/o	Digestion de plus en plus faible. R. du biuret faible.

Conclusion : L'iodure sodique entrave la digestion pepsique de la fibrine à partir de 2,63 o/o. — La digestion pancréatique est retardée seulement par des solutions à 3,96 o/o.

Iodure de potassium solution 2/30.

Digestion pepsique. Pepsine glycérinée de Wittich.

Iodure de potassium.

En solution à :	0,66 o/o 1,32 o/o	Digestion complète. Traces de propeptones. Réaction du biuret.
Après 12 heures :	2,64 o/o 3,96 o/o 5,28 o/o 6 o/o	Digestion incomplète. Traces de propeptones beaucoup plus fortes. Biuret faible.

Iodure de potassium.

Pancréatine glycérinée.

Solution :	0,66 o/o	Digestion complète.
	1,32 o/o	
	2,64 o/o	
	3,96 o/o	Digestion incomplète.
	5,28 o/o	
	6 o/o	

CONCLUSION. L'iodure de potassium agit aux mêmes doses que l'iodure de sodium sur les fermentations pepsique et pancréatique.

Si l'on recherche l'influence exercée sur ces digestions par d'autres sels de sodium ou de potassium, nous voyons que le chlorure de sodium à 5 o/o entrave la digestion pepsique aussi fortement qu'une solution à 2,64 o/o d'iodure de sodium.

L'acétate de potasse a une influence beaucoup plus défavorable sur la digestion, que l'iodure de potassium; il entrave la digestion pepsique déjà à la dose de 0,5 o/o et la digestion pancréatique seulement à la dose de 1,32 o/o.

Les résultats que nous venons de signaler nous permettent de comprendre comment les iodures agissent sur la digestion en entravant celle-ci quand ils existent en solution assez concentrée dans l'estomac. — Il faut tenir compte également de l'action irritante sur les parois du tube gastro-intestinal. L'une et l'autre de ces actions peuvent se produire même dans le cas d'injection sous-cutanée. Nous avons en effet trouvé les iodures dans l'estomac, le duodénum et le rectum dans le cas d'injection intraveineuse. — Rappelons que BUCHHEIM admet que le pourvoir irritant des sels de potassium est une conséquence de leur grande puissance de diffusion *(Ueber die Wirkung des Iodkaliums, Arch. f. experim Pathologe Bd. VII, p.* 104.*)* Cette action irritante locale est nettement démontrée par l'expérience faite sur un chien auquel nous injections de fortes doses d'iodure dans les urines et qui fut pris de vomissement 1/4 heure après l'injection. Les matières vomies renfermaient de grandes quantités d'iodures. — Le sel s'éliminait donc par la muqueuse digestive et pouvait par conséquent l'irriter comme cela a été constatée à l'autopsie.

CHAPITRE III.

Recherches sur l'influence des iodures sur les échanges respiratoires.

§ 1. Echanges respiratoires chez les animaux soumis à l'influence des iodures.

Nous nous sommes servis dans nos recherches sur la respiration chez les animaux d'un appareil de REGNAULT et REISET modifié, analogue à celui que GEPPERT (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. XX) a employé pour ses recherches sur l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique.

La FIG. 2 représente un schéma de notre appareil.

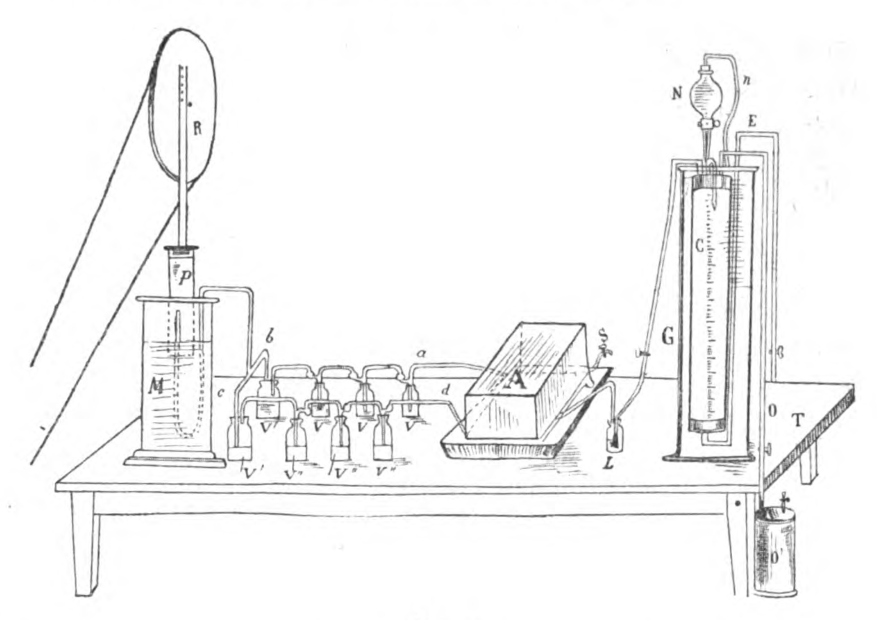


FIG. 2.
Appareil pour l'étude des échanges respiratoires chez les animaux.

L'animal en expérience est placé dans la cloche A d'une capacité moyenne de 30 litres. Cette cloche repose par son bord sur un plateau de fonte entouré d'une gouttière renfermant du mercure. C'est dans cette gouttière que la cloche s'engage. — On empêche la sortie ou la rentrée de l'air en la maintenant fortement en contact sur la plaque de fonte, au moyen de poids, ou mieux encore en la submergeant dans un bassin en zinc recouvert d'une couche de couleur à l'huile pour qu'il ne soit pas attaqué par les gouttelettes de mercure qui viendraient en contact avec lui.

Le plateau de fonte sur lequel repose la cage présente 4 orifices qui mettent celle-ci en communication :

1° avec la série de flacons *V* et *V''* par les tubes *a* et *d*;

2° avec la cloche graduée *G* par l'intermédiaire du flacon laveur *L* et enfin 3° avec l'air extérieur, par le tube *S*.

Les flacons *V* et *V''* sont disposés de telle façon que le corps de pompe *P* mû par la roue *R* aspire l'air de *a* vers *b* et la refoule de *c* vers *d*.

Les flacons *V V''* renferment soit de la lessive de soude soit de la lessive de potasse.

Les vases *V' V'* et le vase *M* renferment du mercure.

Le cylindre gradué *C*, destiné à contenir l'oxygène, a une capacité d'environ 1500 cc.. Il plonge entièrement dans un grand vase renfermant une solution de soude ou de sel marin. Il est fermé à ses deux extrémités par des bouchons présentant à leur partie inférieure une seule ouverture, tandis qu'il en existe trois à la fermeture supérieure.

De l'orifice inférieur part un tube *E* qui monte le long du cylindre gradué, se recourbe au-dessus du vase qui le contient, puis redescend le long de celui-ci, pour aboutir sous la table *T*, au récipient dans lequel on recueille le liquide renfermé dans le vase *C* qui peut être vidé ainsi aisément par le tube *E* faisant syphon.

Les trois orifices qui se trouvent à la partie supérieure du tube gradué portent des tubes qui font communiquer celui-ci avec la cage, par l'intermédiaire du flacon *L* ou bien encore avec le récipient *O* renfermant l'oxygène. Sur le trajet du tube *O* se trouve un flacon laveur contenant de la soude qui n'est pas représenté dans la figure.

Le troisième orifice porte un tube recourbé qui plonge directement dans le liquide du grand récipient *G*. — Le niveau du liquide est maintenu constant dans celui-ci par l'appareil *N*. C'est un appareil à déplacement ordinaire dont le bouchon est remplacé par un tube de verre *n* qui vient affleurer au même niveau que l'extrémité inférieure du tube de *N*. Lorsque l'un et l'autre affleurent dans le liquide, l'appareil *N* peut être rempli sans qu'il s'en écoule une goutte. Si le niveau du liquide dans lequel ces tubes plongent vient à baisser, le liquide de *N* s'écoule jusqu'à ce que l'affleurement des tubes se fasse à nouveau.

Dans l'appareil que nous avons construit, le cylindre *C* et tout l'appareil qu'il comporte existe en double. — Disons encore avant de passer au fonctionnement de l'appareil, que les flacons V V' V'' plongent dans de l'eau à une température connue, de même que la cloche *A*. Tous les joints de l'appareil sont immergés, de sorte que nous sommes absolument certains qu'il n'existe aucune fuite.

L'appareil fonctionne de la manière suivante : Le tube *C* est rempli d'oxygène en laissant s'écouler le liquide par le tube *E*, en ayant soin d'ouvrir le tube *O* et de fermer *G*. — On ferme alors les tubes *E* et *O* et l'on ouvre *G*, après que l'animal a été introduit dans la cage et qu'on a laissé l'équilibre s'établir en ouvrant le tube *S* pendant un certain temps, ou même en aspirant par ce tube de l'air à la température extérieure au moyen de la pompe de MUENCKE.

L'animal étant dans la cage *A*, fermée de toute part, il est facile de comprendre la marche d'une expérience. L'air de la cage passant constamment suivant *a*, *b*, *c*, *d* par les vases à soude ou à potasse

perd peu à peu l'CO^2 qui lui est fourni par l'animal. Il résulte de cette absorption une dépression qui se traduit par une aspiration de l'oxygène de la cloche. Celui-ci en passant dans la cage détermine dans la cloche *G* un vide qui est comblé par l'eau rentrant par le tube recourbé dont l'extrémité libre plonge dans le vase *G*. Le niveau baisserait dans celui-ci s'il n'était maintenu constant par l'appareil *N* dont nous avons expliqué le maniement.

La quantité d'oxygène absorbée à un moment quelconque de l'expérience se lit directement sur le cylindre gradué. — Il faut naturellement faire les corrections barométriques et thermométriques.

Le dosage de l'acide carbonique se fait en analysant le liquide contenu dans les flacons laveurs.

Le plus souvent le liquide ces flacons était une lessive de soude ou de potasse lesquelles offrent l'avantage de pouvoir être employées même en hiver pendant les temps les plus froids, tandis que la baryte dont nous nous sommes servis un certain temps, tout en donnant des résultats exacts, offre le grand inconvénient de ne pouvoir être employée en solution concentrée pendant les grands froids.

Un point très important, quand on recueille ces liquides, c'est, d'une part, d'avoir la totalité de la solution employée; d'autre part d'éviter autant que possible que l'CO^2 de l'air vienne modifier les résultats. — Il est excessivement long de faire le lavage. de chacun de ces vases séparément et d'autre part cette manipulation expose à de multiples accidents qui sont autant de causes d'erreurs.

Nous avons imaginé un procédé de lavage excessivement rapide et donnant toutes les garanties.

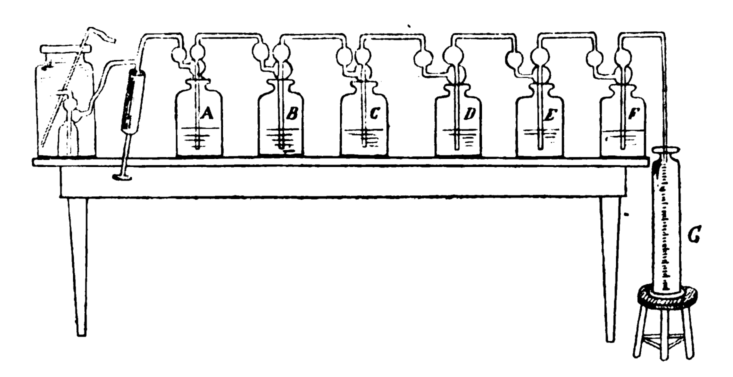


FIG. 3.
Procédé de lavage des flacons à soude.

Tous les flacons laveurs sont réunis par les tubes en caoutchouc qui ont servi à l'appareil de respiration, de telle façon que si l'on

exerce une pression sur le liquide contenu dans le vase *A*, celui-ci passe successivement par les tubes *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, et que tout le liquide s'écoule en dedans un vase gradué (v. FIG. 3).

La pression est exercée au moyen d'un appareil à aspiration et à refoulement. Le tube d'aspiration de l'appareil communique soit avec l'air extérieur par une valvule à potasse (*V*), soit avec un vase contenant de l'eau distillée additionnée d'une trace de phénolphtaléine, FIG. B.

On fait passer dans les flacons laveurs de l'eau distillée jusqu'à ce que la coloration rouge pourpre de la phénolphtaléine avec les alcalis ne se produise plus. On analyse alors le liquide du vase gradué et l'on a ainsi la teneur en carbonate.

Voici comment nous arrivons à doser l'acide carbonique : On met dans les flacons laveurs une quantité connue de solution de soude ou de potasse dont le titre alcalimétrique a été déterminé de la façon suivante : 20 cc. sont additionnés d'une solution concentrée neutre de $BaCl^2$. Les carbonates sont par conséquent précipités. On titre alors le mélange au moyen d'une solution d'acide oxalique dont chaque centimètre cube correspond à 1 cc. d'acide carbonique (5gr6431 pour 1 litre). L'index employé est la phénolphtaléine qui, dans ce cas particulier, est supérieur au tournesol et au méthyl-orange. La phénacétoline ne pouvait s'employer ici à cause des quantités considérables de carbonates. — En effet, les essais que nous avons faits avec cette substance nous ont donné des résultats absolument insuffisants.

Nous opérons de la même manière sur la soude et la potasse qui ont servi à l'expérience. Une simple soustraction donne la valeur de l'acide carbonique en centimètres cubes.

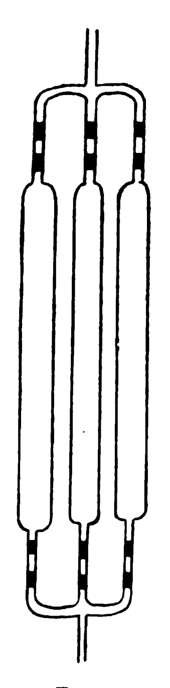


FIG. 4.
Tube trifurqué pour l'appareil à respiration.

A différentes reprises, nous avons placé sur le trajet du tube *a* un appareil, FIG. 4, composé de trois tubes qui pouvaient tour à tour être intercalés sur le trajet de l'air venant de la cage, ou enlevés successivement pour permettre une analyse de cet air. On pouvait se convaincre par cette analyse que l'appareil marchait d'une façon irréprochable.

Nous avons quelquefois dosé l'acide carbonique par la méthode des pesées; mais cette méthode est un peu plus longue. Voici comment nous procédons dans ce cas (v. FIG. 5).

Dans un grand flacon de 400 cc. environ et à large goulot, nous plaçons de l'acide sulfurique puis dans un vase plus petit une certaine quantité connue de la soude à analyser. Le grand flacon est fermé après que l'on y a mis celui qui contient la soude, de telle façon que celle-ci ne vienne pas directement au contact de l'acide sulfurique.

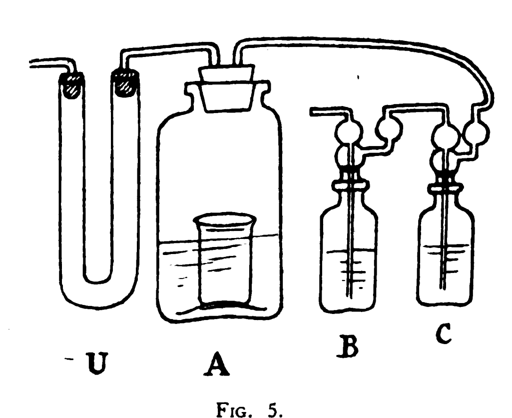


FIG. 5.
Appareil pour le dosage par pesée de l'CO_2.

Le bouchon du flacon *A* est percé de 2 ouvertures qui laissent passer deux tubes *S* et *E* portant le premier un tube *U* rempli de pierre ponce imprégnée d'acide sulfurique. L'autre allant à deux flacons laveurs contenant, l'un, *c*, de la soude, l'autre, *B*, de l'acide sulfurique. On pèse le tube *U* avec le vase *V* contenant l'acide et la soude. — On note le poids. On écoule la soude dans l'acide en même temps que l'on fait une aspiration continue au niveau de *U*; l'air passant par *C* et *B* se dessèche et se débarrasse de son acide carbonique et entraîne tout l'acide carbonique dégagé en *A*. On chauffe tout l'appareil à 60° pour chasser tout l'CO^2. On laisse refroidir et on pèse. On obtient ainsi tout le poids de l'acide carbonique. L'avantage de ce procédé, c'est que l'on peut opérer sur de grandes masses de liquide.

Lorsque nous avons employé la baryte au lieu de la potasse ou de la soude, nous avons titré la solution avant et après l'expérience au moyen de l'acide oxalique. — Les flacons laveurs étaient plus grands qu'avec la soude et l'on ne diluait pas le liquide, après l'expérience, avec l'eau de lavage comme cela se faisait précédemment pour la soude. L'indicateur employé alors était le papier de curcuma.

Nous avons consigné les résultats obtenus par ces procédés dans les tableaux qui suivent.

Nous avons fait tout d'abord un grand nombre d'expériences chez l'animal normal, en le plaçant dans les conditions les plus variées au point de vue de son alimentation. Nous déterminions la valeur des échanges respiratoires, peu de temps après les repas, moins de 24 heures après les repas et enfin plus de 24 heures après le repas. Dans quelques cas nous avons même fait des recherches sur des animaux à jeun depuis plusieurs jours.

Échanges respiratoires chez le Lapin.

DATES	HEURES	POIDS DE L'ANIMAL	CENT. CUBES CO_2 PAR K. ET HEURE	CENT. CUBES O PAR K. ET HEURE	$\frac{CO_2}{O}$	OBSERVATIONS
mai						
15	*4*	2.230	575.1	681	0.844	Les heures en chiffres italiques sont celles de l'après-midi.
18	*6*	2.300	578	671	0.861	
19	*4*	2.150	515.5	607	0.850	
21	*4*	2.020	490	616	0.795	
22	*4*	2 020	503	649	0.770	
juin						
2	*3*	2.200	615.1	671	0.916	
5	*4*	2.070	534	575	0.928	
9	*4*	2.115	—	649	—	
12	*5*	2.135	583.7	648	0.900	
13	9	2.180	—	689	—	
»	*3*	2.200	—	612	—	
14	*4*	2.400	—	522	—	
16	10	2.400	327.5	448.7	0.733	
18	9	2.335	422.2	430	0.981	8 gr. de NaI en injection sous-cutanée. Mort.
»	*5*	2.335	418	480	0.871	
19	*4*	2.300	447	575	0.778	
20	*3*	2.240	508	591	0.861	
21	10	2.210	332	350	0.948	
23	11	2.235	—	480	—	
26	*3*	2.420	—	577	—	
29	*3*	2.420	—	483	—	
juillet						
4	*3*	2.300	573	643	0.891	A mangé sa ration journalière.
5	10	2.160	404	514	0.786	A jeun.
»	*4*	2.250	602	689	0.873	A mangé sa ration.
6	11	2 175	402.3	451	0.892	A jeun depuis la veille.
»	*2*	2.200	489.1	597.5	0.812	N'a pris que 25 gr. carottes.
7	9	2.120	377.3	472.1	0.798	A laissé sa ration de la veille.

DATES	HEURES	POIDS DE L'ANIMAL	CENT. CUBES CO_2 PAR K. ET HEURE	CENT. CUBES O PAR K. ET HEURE	$\frac{CO_2}{O}$	OBSERVATIONS
7	2	2.120	377.3	472.1	0.798	A laissé sa ration de la veille.
»	7	2.180	421.7	488.5	0.885	L'animal a peu mangé.
9	4	2 165	495.3	513.5	0 964	L'animal a mangé sa ration.
11	3	2.380	379	533	0.711	
12	3	2.260	551.3	657.3	0.838	
13	9	2.215	614.8	636.5	0.965	L'animal a mangé.
17	10	2.205	431	528	0.816	A jeun.
18	4	2.430	666	675	0.986	A mangé toute sa ration.
19	11	2.190	567	621	0.913	A jeun.
20	5	2.345	602	624	0.964	A mangé.
27	4	2.520	650	627.1	0.947	A mangé.
28	5	2.445	526 5	606.4	0.868	
30	4	2 450	624	654.4	0 982	
août						
6	5	2.250	613.4	526.7	1.04	A mangé et reçoit depuis 6 jours 0.10 d'iodure de K par jour.
10	4	2.270	599.9	630	0.952	A mangé : iodure 1 gr. depuis 2 jours.
16	9	1.960	863.1	619.9	1.39	A jeun : journellement iodure de K 1 gr. depuis 6 jours.
17	3	2.280	594	516.2	1.15	A jeun : 1 gr. KI pendant 6 jours.
19	9	2.210	534.9	539.8	0 990	A jeun : n'a plus d'iodure depuis 4 jours, plus d'iode dans les urines.
»	4	1.950	546.7	581.4	0.940	A jeun : n'a plus d'iodure depuis 4 jours, plus d'iode dans les urines.
20	9	2.240	441.5	540.8	0.816	A jeun sans iodure.
22	4	2.000	472.5	535.2	0.882	A jeun.
23	5	2.205	693.7	705.8	0.982	A mangé.
25	4	2.220	649.6	628.4	1.033	A mangé.
27	3	2.010	717	637	1.124	A mangé.
28	4	2.185	681 8	682.7	0.931	A mangé.
29	5	1 975	473.5	518.8	0.912	A jeun
sept.						
13	4	1.970	488.8	574.7	0.882	A jeun : reçoit 1 gr. NaI depuis 3 jours.
14	5	2.255	509 2	391.3	1.301	A jeun : reçoit 1 gr. NaI depuis 4 jours.

DATES	HEURES	POIDS DE L'ANIMAL	CENT. CUBES CO_2 PAR K. ET HEURE	CENT. CUBES O PAR K. ET HEURE	$\frac{CO_2}{O}$	OBSERVATIONS
déc.						
3	5	2.430	556.3	587.2	0.947	
4	9	1.970	595.9	522.14	1.13?	
»	4	—	—	787	—	
7	4	2.650	443.1	500	0.886	
8	9	2.300	547.2	648	0.844	
10	8	1.850	504.8	563.6	0.895	A jeun.
»	5	1.985	707	—	—	A mangé.
11	11	2.160	436.1	456.2	0.955	
»	4	1.950	658	625	1.05	A mangé.
12	4	2.340	570.0	547	1.04	
13	4	2.250	291.2	361	0.806	A jeun depuis 2 jours.
14	4	2.150	208	323.8	0.622	» 3 »
17	4	2.100	218.5	268	0.816	» 6 »
18	4	1.870	646.4	633.2	1.02	A mangé; reçu 1 gr. H_4NI.
19	9	2.190	371.6	398	0.933	Matin à jeun.
20	12	2.220	351.3	465.4	0.754	A jeun.
21	4	2.170	624.8	532.9	1.130	A mangé 1 gr. H_4NI.
22	9	2.100	420.9	458.2	0.960	A jeun; 8 reçu H_4NI jours précédents.
19	9	1.920	289.1	448.1	0.645	A jeun depuis 8 jours; reçu H_4NI la veille.
20	9	1.20	281.7	305.7	0.927	» 9 » 1 gr. H_4NI; mort la nuit.
»	10	1.870	433	555	0.780	» la veille; 1 gr. H_4NI; mort la nuit.
»	5	1.870	512	545	0.940	A mangé.
22	4	2.140	440.9	370	1.19	A reçu 1 gr. H_4NI avant expérience.
23	5	1.970	480	582	0.898	Digestion; n'a plus H_4NI depuis 1 jour.
28	10	2.100	383.6	315.4	1.216	0,50 CaI_2 et 0,50 MgI_2.
29	10	2.220	389.1	380	1.024	A jeun; 0,50 de CaI_2 avant expérience.
»	5	2.220	412	454	0.908	N'a pas mangé sa ration (malade).
30	7	1.745	646.9	539.2	1.192	A reçu 0.50 LiI avant expérience; a mangé.
31	4	1.890	463.3	444.9	1.041	SrI_2 1 gr. avant expérience.

Si nous extrayons des tableaux qui précèdent les chiffres se rapportant aux animaux non soumis à l'influence des iodvres, nous obtenons chez les animaux

ANIMAUX A JEUN DEPUIS PLUS DE 24 HEURES PAR KILOGR. HEURE EN CC.			
	CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
	208	323.8	0.622
	218.5	268	0.816
	351.3	465 4	0.754
	402 3	451	0.892
	377.3	472.1	0 798
	377.3	472.1	0.797
	546.7	581.4	0.940
	472.5	535 2	0 882
	437.5	518	0.912
	291.2	361	0.806
Moyenne	368.2	444.8	0 822

A JEUN DEPUIS PLUS DE 12 HEURES PAR KILOGR. HEURE EN CC.			
	CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
	371.6	398	0.933
	402.3	451	0.892
	489.1	597.5	0.812
	421.7	488.5	0 885
	431	528	0.816
	567	621	0 913
	534 9	539.8	0.990
	546.7	581.4	0 940
	332	350	0.948
	404	514	0.786
Moyenne	450	506	0.891

AYANT MANGÉ DEPUIS MOINS DE 12 HEURES			
	CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
	512	545	0.940
	480	582	0.898
	495.3	513.5	0.964
	379	573	0.711
	552.3	657.3	0.838
	614.8	636.5	0.965
	666	675	0.986
	602	624	0.964
	650	687.1	0 947
	526.5	606.4	0.868
	624	634.6	0.982
	575.1	681	0 844
	578	671	0.861
	515.5	607	0.850
	490	616	0.795
	503	649	0.770
	615.1	671	0 916
	534	575	0.928
	583.7	648	0.900
	447	575	0.778
	506	591	0.861
	573	643	0 891
	602	689	0.873
	693.7	705.8	0.982
	649 6	628 4	1.033
	716	637	1.124
	681.8	682.7	0.981
	556.3	587 2	0.943
	443.1	500	0 886
	547.2	648	0.844
	658	625	1.05
	570	547	1.04
Moyenne	563.8	622.2	9 100

Aucune des expériences que nous avons faites avec notre appareil n'a été négligée pour l'établissement de ces moyennes. Nous voulions en effet, avant d'aller plus loin, nous rendre un compte exact de la valeur de l'instrument et des méthodes d'analyse que nous employions.

Les chiffres que nous avons obtenus concordent absolument avec ceux qui ont été obtenus avec les appareils les plus parfaits. En effet, la moyenne des chiffres de CO_2 exhalé par kilogramme heure de lapin, est pour 43 séries de recherches de différents auteurs cités par CH. RICHET (*Travaux de laboratoire*, T. I, page 561) de 586 cc.; notre chiffre est pour l'animal en digestion : 563,8 cc. et nos valeurs extrêmes ne dépassent pas celles des auteurs cités par le savant français. Nous n'avons pu trouver des chiffres donnant cette valeur un nombre d'heures déterminé après l'ingestion des aliments. Mais, si nous comparons la valeur de nos quotients respiratoires à ceux que MAGNUS LEVY (*Ueber die Grösse des respirator Gaswechsels unter dem Einfluss der Nahrungsaufnahme. Pfluger's Archiv.* Bd. LII, p. 475) a obtenus chez le chien soumis à différentes alimentations, nous trouvons que ses moyennes se rapprochent sensiblement des nôtres, surtout, si nous tenons compte de ce fait que le chien est un animal carnivore.

	MOINS DE 12 H. APR. REPAS	DE 12 A 20 H. APR. REPAS	PLUS DE 20 H. APR. REPAS
Moyennes de MAGNUS LEVY	0.903	0.850	0.780
Moyennes de nos expériences	0 910	0.891	0.822

FREDERICQ (*De l'action physiologique des soustractions sanguines. Mem. de l'Acad. de Méd. de Belgique*, 1886, vol. VIII, f. I), qui a opéré chez le lapin obtient une moyenne de 0,780 comme valeur $\frac{CO_2}{O}$ (moyennes de 5 expériences dont 3 chez l'animal en pleine digestion). Mais le procédé employé pour absorber l'acide carbonique est manifestement défectueux.

Nous pouvions donc avoir confiance dans les résultats fournis par notre appareil. Nous avons alors entrepris des recherches sur l'influence qu'excercent les iodures sur les échanges respiratoires. Les tableaux précédents fournissent les renseignements détaillés sur chaque expérience. Le fait principal qui en découle, c'est une augmentation notable du quotient respiratoire sous l'influence des iodures employés. Cette influence ressortira mieux encore des tableaux ci-dessous dans lesquels nous groupons les résultats obtenus d'après le temps écoulé depuis le dernier repas, et dans lesquels nous tenons compte du moment d'administration.

Échanges respiratoires chez les animaux soumis à l'action des iodures administrés dans le courant de la journée.

DANS LES 12 H. QUI SUIVENT LE MOMENT DU REPAS

CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
646.4	633 2	1.02
624.8	652.9	1.130
410.9	370	1.19
383.6	315 4	1.216
646.9	539 2	1.198
463.3	444.9	1 041
613.4	586,7	1.04
545.6	491.7	1.119

MOINS DE 24 H. APRÈS LE MOMENT DU REPAS

CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
599 9	630	0.952
420 9	438.2	0.960
863.1	619.9	1.39
627.9	562 7	1.10

PLUS DE 24 H. APRÈS LE REPAS

CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
281.7	303.7	0.927
389.1	380	1.024
412	454	0.908
594	516 2	1.15
422.6	430.	0.981
418	480.	0.871
488.8	574 7	0.882
509.2	391.3	1.301
439.3	442.3	0.992

Lapins n'ayant plus reçu de l'iodure depuis la veille.

MOINS DE 24 HEURES APRÈS LE REPAS

CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
512	545	0.940
480	581	0.897
496	563.5	0.919

MOINS DE 12 HEURES APRÈS REPAS

CO_2	O	$\frac{CO_2}{O}$
289.1	448.1	0.645
433	555	0.780
361	501.5	0.712

Le diagramme suivant donne les résumés de ces différentes expériences.

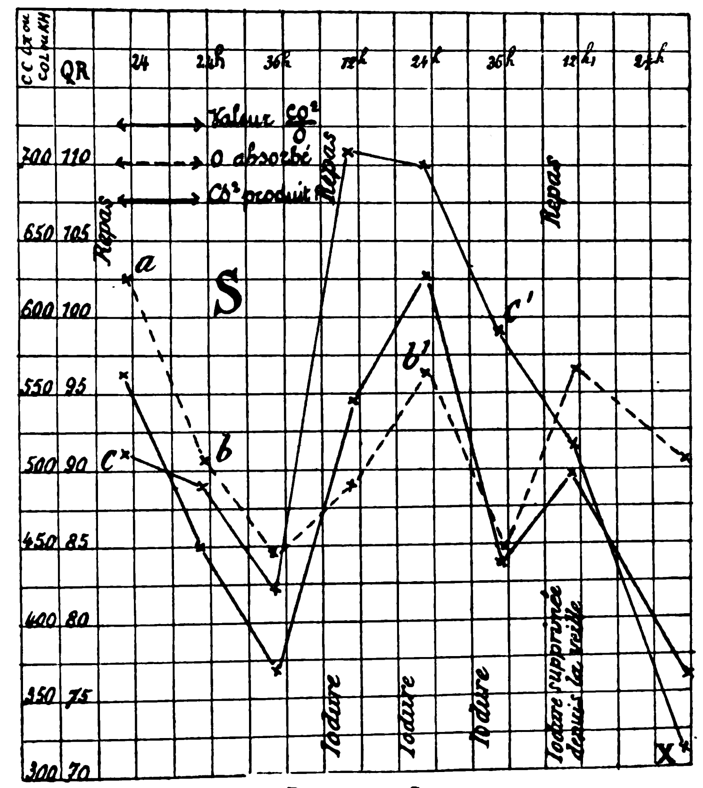


DIAGRAMME S.

Influence des iodures sur la valeur des échanges respiratoires chez le lapin. Ligne *a*, oxygène par kil. heure; ligne *c*, CO_2 par kil. heure; ligne sans lettre; quotient respiratoire.

Ce diagramme comprend 3 parties essentielles; dans la première on voit la valeur des échanges respiratoircs dans les 12 premières heures après le repas, dans les 24 heures après le repas, et chez l'animal à jeun depuis plus de 24 heures, soit une période 36 heures sans que l'on ait donné d'iodure.

Dans la seconde partie, comprenant aussi 36 heures, nous montrons l'influence des iodures administrés dans les 12 premières heures après le repas; dans les 24 heures qui suivent le repas, et enfin chez l'animal à jeun depuis plus de 24 heures.

La troisième partie se rapporte à un animal n'ayant plus reçu d'iodure depuis la veille qui vient de manger ou qui est à jeun depuis plus de 24 heures.

Dans la première partie les phénomènes se passent ainsi que cela est établi depuis longtemps; c'est-à-dire que les quantités d'oxygène absorbé et d'acide carbonique produit diminuent progressivement; mais les secondes plus rapidement que les premières, ce qui correspond à la chute du quotient respiratoire indiquant que l'animal, après avoir utilisé les hydrocarbonés de l'alimentation, consomme ensuite des albuminoïdes en même temps que l'intensité des combutions va en diminuant.

Dans la seconde partie nous voyons que l'animal soumis à l'influence des iodures, consomme également sous l'influence du repas des quantités d'oxygène plus considérables. — Mais si l'on compare ces quantités ou celles que l'animal normal consomme un même nombre d'heures après le repas (12 heures, par exemple), on s'aperçoit qu'elles sont un peu plus faibles (*a* et *a'* dans le diagramme S).

Dans les 24 heures qui suivent le repas, cette quantité d'oxygène est un peu plus forte que chez l'animal qui n'a pas pris d'iodure (*b* et *b'*). — 36 heures après le repas, la quantité d'oxygène consommée est à peu près la même. Mais le fait le plus intéressant c'est que la quantité de CO_2 produit dépasse notablement la quantité d'oxygène consommée sauf 36 heures après le repas. Il en résulte que le quotient respiratoire dépasse l'unité, sauf chez l'animal à jeun chez lequel il est cependant encore beaucoup supérieur au quotient respiratoire de l'animal normal en pleine digestion.

Dans la troisième partie les modifications se font en sens inverse; mais la diminution porte surtout sur l'acide carbonique ce qui amène le quotient respiratoire à un niveau qu'il n'atteint que chez l'animal à jeun depuis longtemps.

Il résulte de cet exposé que chez l'animal qui a reçu de l'iodure, les combustions respiratoires ne se font plus de la même manière non

seulement le jour même, mais encore le lendemain. — Le premier jour, le fait capital est une augmentation du quotient respiratoire qui dépasse l'unité, tandis que le jour suivant il descend en dessous de ce qu'il est à l'état normal, au moins pour l'animal à jeun depuis plus de 24 heures.

Pour interpréter ces faits, il est nécessaire que nous nous arrêtions un instant à la signification de ce que l'on appelle le quotient respiratoire. C'est, d'après PFLÜGGER, le rapport de volume entre l'oxygène absorbé de l'acide carbonique produit. — Cette valeur change avec le régime alimentaire. Elle est le plus élevée avec une alimentation hydrocarbonée, et la plus basse avec une nourriture grasse. Dans le premier cas elle se rapproche de l'unité qu'elle pourrait même dépasser suivant certains auteurs. Mais la signification de ces quotients respiratoires est encore difficile à donner à l'heure actuelle. On discute d'ailleurs encore sur la signification de l'augmentation des combustions après le repas. — En effet, s'il est hors de doute que l'alimentation augmente les combustions (REGNAULT et REISET, FREDERIQ, SMITH, SPECK, ZUNTZ et VON MEHRING, RÜBNER, MAGNUS-LEVY, RICHET, HENRIOT) on n'est plus d'accord quand il s'agit d'interpréter cette augmentation. Si VIERORDT (*Physiologie des Athmens*; Karlsruhe, 1845, p. 90) a prétendu que l'augmentation de la production de CO_2 provenait uniquement d'un remplacement des graisses qui brûlent surtout dans l'inanition par les hydrates de carbone de la nourriture, l'examen de ses résultats montre cependant que cette augmentation est trop considérable pour être interprétée uniquement de cette manière. C'est ce que SPECK et FREDERICQ (*Archiv. für experimentelle Pathologie.* Bd. II, page 405. *Archives de Biologie*, vol. III, page 687) ont prouvé directement en démontrant que l'augmentation des échanges respiratoires peut comporter de 25 à 40 o/o de la valeur normale chez l'homme ou chez l'animal à jeun. — SPECK, se basant sur l'apparition rapide de cette augmentation, 30 minutes après le repas, conclut qu'elle est le fait du travail de la digestion et non pas d'une augmentation de la destruction de substances combustibles circulant en plus grandes quantités dans l'organisme. VON MEHRING et ZUNTZ (*Pflüger's Archiv.*, Bd. XV, p. 634, Bd, XXXII, p. 173) en injectant directement dans le sang les matériaux oxydables, tels que la digestion en fournit à l'organisme, n'ont pas observé d'augmentation des combustions, ce qui pour eux prouverait que cette augmentation pourrait être rapportée au travail de la digestion, c'est-à-dire à la résorption, à la sécrétion, aux mouvements gastro-intestinaux et au surcroît de travail du cœur. Pour les auteurs qui partagent cette manière de voir les quotients respiratoires supérieurs à l'unité ne peuvent être attribués qu'à l'utilisation

de réserves d'oxygène (1). — HANRIOT (*Sur l'assimilation des hydrates de cacbone*, Comptes rendus, 1892, p. 371) admet que dans la consommation des hydrates de carbone, il peut y avoir un quotient respiratoire supérieur à l'unité parce que ces substances ne sont ni brûlées complètement comme CO_2, ni déposées dans nos tissus comme glycogène, mais fixées sous forme de graisse. — D'après lui, la transformation du sucre de raisin, par exemple, en graisse s'opérerait de la manière suivante :

$$13C_6H_{12}O_6 = C_{55}H_{104}O_6 + 23CO_2 + 26H_2O$$

oléostéaropalmitine

en sorte que 100 gr. de sucre transformés en graisse produiraient 21 litres et 8 dixièmes de CO_2 pour lesquels il n'aurait pas été fait appel à l'oxygène de l'air. Les calculs sur les résultats de plusieurs séries de recherches l'ont confirmé dans cette manière de voir. — MAGNUS-LEVY (*loco cit. et Pflüger's Archiv.*; Bd. 47, p. 65) a repris ces expériences et il est arrivé à des résultats différant sensiblement de ceux du savant français, tout au moins pour ce qui concerne l'homme; tandis que chez le chien les résultats qu'il a obtenus se rapprochent davantage de ceux de HANRIOT; c'est-à-dire qu'il a obtenu des quotients supérieurs à l'unité. MAGNUS-LEVY ne discute d'ailleurs pas la possibilité d'une transformation des hydrates de carbone en graisse avec production de CO_2. Mais il prétend qu'elle est beaucoup moins intense que HANRIOT ne l'a prétendu. — Pour lui, des quotients respiratoires *énormes* doivent se rencontrer dans les expériences d'engraissement avec des hydrates de carbone. — Ainsi chez un porc que MEISSEL (*Zeitschr. f. Biologie*; Bd. XXII, p. 33) alimentait avec du riz, MAGNUS LEVY a calculé que le quotient respiratoire avait dû, certains jours, s'élever à 1,30 et 1,35.

Il résulte donc de tout ce que nous venons de voir que l'augmentation du quotient respiratoire constatée après les repas, au moins dans les premiers temps qui suivent ceux-ci, et pour autant que le quotient respiratoire ne dépasse pas l'unité, cette augmentation se prête aussi bien à l'interprétation de ZUNTZ et de SPECK, qu'à celle de FICK (*Sitzungs Berichten d. Wurtzb. phys. med. Gesellsch.*, 1890) qui admet une action spécifique de l'albumine provoquant dans les cellules une désassimilation plus considérable. Mais dès que le quotient respiratoire dépasse l'unité pendant un certain temps il faut admettre une modification des processus normaux d'oxydation, par exemple quelque chose d'analogue a ce qui a été signalé par HANRIOT. Faisons remarquer que l'étude des

(1) Au moins lorsque cette augmentation se présente immédiatement après le repas.

quotients respiratoires n'a de valeur sous ce rapport que si elle porte sur un temps assez long, sans que pour cela l'expérience soit continue. Une augmentation passagère ne prouverait rien, en vertu de ce que nous avons dit plus haut, et une expérience continue pourrait donner une valeur moyenne inférieure à l'unité alors que cependant le quotient respiratoire aurait pu dépasser l'unité pendant très longtemps.

Nos quotients respiratoires supérieurs à l'unité ont été observés non seulement pendant les quelques heures qui ont suivi le repos, mais pendant près de 24 heures et quelquefois même plus longtemps.

Nous pouvons donc conclure que pendant ce temps des corps riches en oxygène se sont réduits pour fournir des corps pauvres en oxygène et de l'acide carbonique indépendant de l'oxygène absorbé. — Quels sont les corps ainsi formés? Nous devons admettre forcément que ce sont des graisses. C'est pour cela que chez des animaux longtemps soumis à des doses quotidiennes élevées d'iodures, nous avons constaté des dégénérescences graisseuses évidentes, surtout dans le foie et les reins. L'adjonction de figures, représentant ces lésions n'apprendrait rien, l'aspect étant celui de toutes les dégénérescences graisseuses. — Nous dirons plus loin pourquoi ces dégénérescences graisseuses n'ont pas été plus fréquemment signalées. PELLACANI (*Sulla tossicologia del iodio e di alcuni suoi preparati*, Annali unnivers., 1883, p. 197), les a cependant observées.

Quant à l'origine de ces graisses, faut-il la rapporter à une transformation des hydrates de carbone ou à une transformation des albumines? Cette dernière est loin d'être admise par tous les auteurs. PFLÜGER, notamment, la nie (*Pfluger's Arch.* Bd. XI, 229). Mais cependant tout le monde admet que l'albumine peut se transformer en hydrates de carbone et la transformation de graisse aux dépens de ceux-ci est également établie.

Nous pensons que dans nos expériences c'est bien à une transformation d'albumine en graisse qu'il faut attribuer l'élévation du quotient respiratoire, à cause de l'élévation simultanée de ce quotiont et de l'excrétion de l'azote. Ce qui confirme encore cette manière de voir, c'est que chez l'animal à jeun depuis 36 heures, les iodures ont pour effet d'élever le quotient respiratoire au-dessus même de ce qu'il était chez l'animal normal en pleine digestion (*c* et *c'* diagramme S). Mais, si réellement il y a formation de graisse dans l'organisme on doit s'attendre à voir celle-ci se comburer par la suite et cette combustion modifier le quotient respiratoire. Ces modifications pourront être masquées partiellement par l'alimentation. Mais si l'animal reste à jeun, elles redeviendront appréciables. Or, c'est ce que nous constatons sur le diagramme S.

L'animal à jeun depuis 26 heures (X) et n'ayant plus reçu d'iodure depuis l'avant veille, présente un rapport $\frac{CO_2}{O}$ beaucoup plus bas (0,70) que chez l'animai normal à jeun (0,82). — Ce quotient respiratoire de 0,70 est précisément celui que MAGNUS-LEVY a obtenu en donnant de la graisse chez un animal en état d'inanition (loc. cit.).

Si nous considérons le diagramme S dans son ensemble, on constate que la courbe de l'oxygène varie peu aux différents moments de l'expérience et que les modifications du quotient respiratoire tiennent uniquement à la production plus ou moins grande de CO_2. La température de l'animal restant constante durant toute l'expérience, on peut en conclure que la production moyenne d'acide carbonique ne provient pas uniquement de la combustion du carbone aux dépens de l'oxygène de l'air. Comme théoriquement la transformation des hydrates de carbone en graisse ou celle de l'albumine en graisse se ferait avec un faible dégagement de chaleur (MAGNUS-LEVY, 104), nous réservons la question de savoir si la transformation de l'albumine en graisse a lieu directement, ou bien en passant par la phase hydrocarbonée.

§ 2. Variations des échanges respiratoires chez l'homme soumis à l'influence des iodures.

L'étude des phénomènes chimiques de la respiration chez l'homme a été faite au moyen d'un appareil analogue à celui de ZUNTZ. — Il se compose comme l'indique le schema (FIG. 6) de deux compteurs à gaz qui servent à mesurer la quantité d'air inspiré et d'un sac en caoutchouc, destiné à recevoir l'air expiré. — L'inspiration et l'expiration se font à travers un appareil à valvules. L'expérience durait ordinairement 10 minutes.

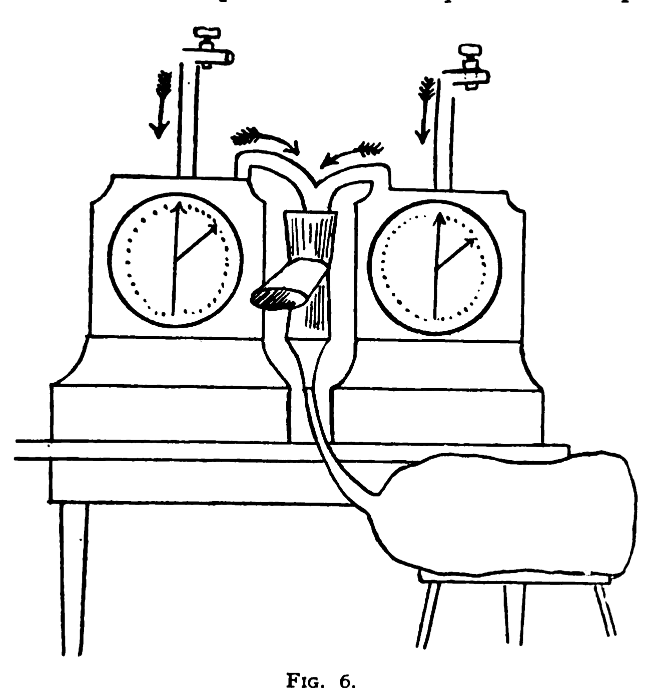


FIG. 6.
Appareil pour l'étude de la respiration chez l'homme.

La quantité d'air inspiré pendant ce temps est directement donnée pai les compteurs en tenant de la compte température de la pression et de l'état hygrométrique de l'air.

L'air expiré est analysé par la méthode de HEMPEL. Pour rendre l'erreur aussi petite que possible, nous employons une burette de 200 cc., (FIG. 7), qui présente deux renflements inégaux aux points où l'on n'a pas de lecture à faire. — Les renflements sont réunis par des tubes étroits gradués au 20me de centimètre cube sur une étendue suffisante pour que des variations assez étendues des quantités d'oxygène et d'acide carbonique soient comprises dans les limites de ces tubes. — L'analyse se fait d'après la méthode classique de HEMPEL (*Die Gasanalyse*, Brunswick, 1891), c'est-à-dire que l'oxygène est absorbé par le phosphore en substance et l'acide carbonique par de la soude à 30 o/o.

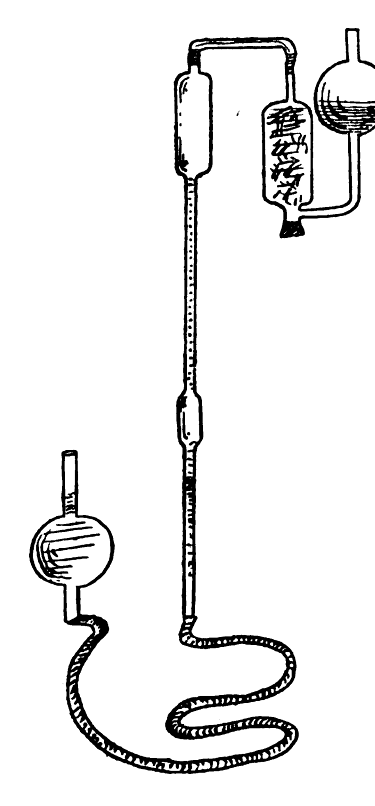


FIG. 7.
Burette modifiée pour l'analyse des gaz de la respiration.

Les résultats des analyses faites au moyen de ces appareils sont consignés dans les tableaux suivants. Ils donnent le résultat d'expériences faites sur C et X pendant qu'ils étaient soumis au régime alimentaire dont nous avons parlé plus haut.

Ces tableaux sont résumés dans les diagrammes T et U. Ceux-ci montrent également l'élévation du quotient respiratoire sous l'influence des iodures. La comparaison de ces diagrammes entre eux et avec le diagramme obtenu chez le lapin montre que ce n'est pas autant la valeur absolue de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique produit qui a de l'importance, que la valeur $\frac{CO_2}{O}$. Ici encore on constate, fait que nous avons déjà relevé en nous occupant des échanges nutritifs, les différences qui existent d'un individu à l'autre. — L'influence de l'iodure sur les échanges respiratoires exerce beaucoup plus tardivement chez X que chez C. — Ces différences individuelles s'observaient déjà dans la rapidité d'élimination des médicaments; ainsi chez G les iodures

apparaissent dans les urines après 7 minutes, tandis qu'ils n'apparaissent, chez X qu'après 15 minutes. — Nous n'avons pu, ainsi que nous le disions plus haut, continuer ces expériences chez l'homme assez longtemps pour pouvoir observer la marche ultérieure des phénomènes chimiques de la respiration.

Chez l'homme, pas plus que chez l'animal, nous n'avons observé de variations appréciables de la température. Nous devons conclure que chez lui non plus, la modification des échanges respiratoires ne retentit pas sur la production de chaleur. —

Échanges respiratoires de X.

DATES	HEURES	CO_2 PAR KIL. ET MIN.	O PAR KIL. ET MIN.	$\frac{CO_2}{O}$
2 oct.	9.14	3.551	4.538	0.781
	11	—	—	0.775
	4.44	4.383	5.023	0.872
	7.15	3.693	4.655	0.760
	9.45	3.934	5.021	0.783
3 oct.	8	3.218	3.776	0.860
	11	3.632	3.876	0.892
	5	4.141	4.612	0.897
	7	3.880	4.392	0.883
4 oct.	8,30	3.637	3.859	0.963
	5	3.521	4.382	0.806
	10.45	4.513	4.788	0.817
5 oct. nuit	1	4.167	4.948	0.810
	4	3.086	3.537	0.810
	6.45	3.513	4.179	0.859
	8.45	3.369	3.815	0.883
	11	3.705	4.088	0.905
	2	3.439	3.990	0.861
	4.30	3 412	4.652	0.733
	5	3.191	4.073	0.783
6 oct. 15 gr. KI	8.50	3.484	4.027	0.864
	11.30	4 107	5.891	0.699
	5.30	4.104	4.863	0.846
	8.55	3.532	4.297	0.831
	10.30	3.313	4.150	0.798
7 oct. 15 gr. KI	10.30	4.170	4.522	0.922
	4	4.170	4.922	0.847
	4.30	4.07	4.822	0.844
8 oct. nuit	1.30	4.27	5.022	0.858
	4.45	3 97	4.322	0.918
	8.25	4.37	4.220	1.01
	11.20	3.67	3.622	1.
	4	4.27	3.322	1.285
	7,50	3.77	4.122	0.941
9 oct.	8.45	3.47	3.222	1.07
	2	3.570	3.222	1.104
	4	3.87	4.222	0.916

Échanges respiratoires de C.

DATES	HEURES	CO_2 PAR KIL. ET MIN.	O PAR KIL. EN MIN.	$\frac{CO_2}{O}$	DATES	HEURES	CO_2 PAR KIL. ET MIN.	O PAR KIL. EN MIN.	$\frac{CO_2}{O}$
3 oct.	9	3.509	4 764	0.765		*9.45*	2.845	3.462	0 821
	1.30	3 485	4.395	0.795	7 oct 15 gr. KI	9	2.606	3.008	0.866
	1.30	3.811	4.075	0.727		*2*	2.978	3.333	0.939
	6	3 986	4.947	0.802		*5*	3.533	3.799	0.940
4 oct.	8.45	3.398	3.952	0.859		10.30	3 459	3.843	0.900
	10 30	3.383	4.690	0.720	8 oct. 10 gr. KI	2.30	2.80	3.235	0.890
	9.30	4.591	6.202	0.740		6	2.849	2 885	0.987
5 oct.	12.30	4.438	5.02	0.791		9.30	3.336	3.777	0.883
	4.15	4.591	5.102	0.830		*1.45*	3.096	3.291	0.940
	7.15	3 941	4.638	0.850		*6*	3.255	3.708	0.877
	9.45	4.399	4.658	0.844	9 oct.	9.30	3.104	3.059	1.01
	1.30	3.600	4.487	0.802		*11.45*	2.784	2.903	0.950
	4	4.320	6.019	0.727	10 oct.	8.45	2.784	2.903	0.950
	7.30	3.815	4.981	0.765		*2.15*	2 927	3.462	0.845
	9.15	4.323	5.472	0.790		*8.30*	3.105	3.499	0 888
6 oct. 15 gr. KI	8.15	3.097	3.527	0.877	11 oct.	8.30	2 930	3.183	0.920
	1	2.940	3.447	0.843		12	3.355	3.948	0.845
	6	3.213	3.529	0 910		6.30	3.057	3.651	0.837

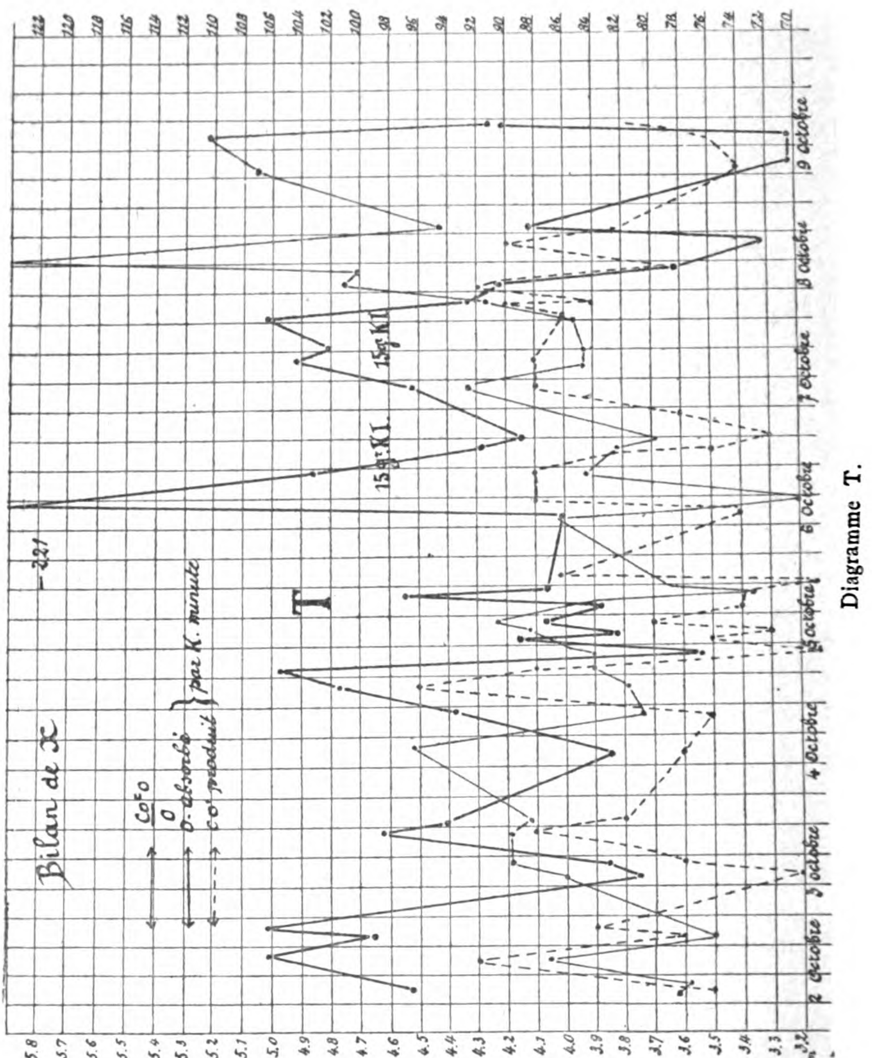

Bilan de X
T
15 gr KI
par K. minute
2 octobre
3 octobre
4 octobre
6 octobre
7 octobre
8 octobre
9 octobre

Diagramme T.

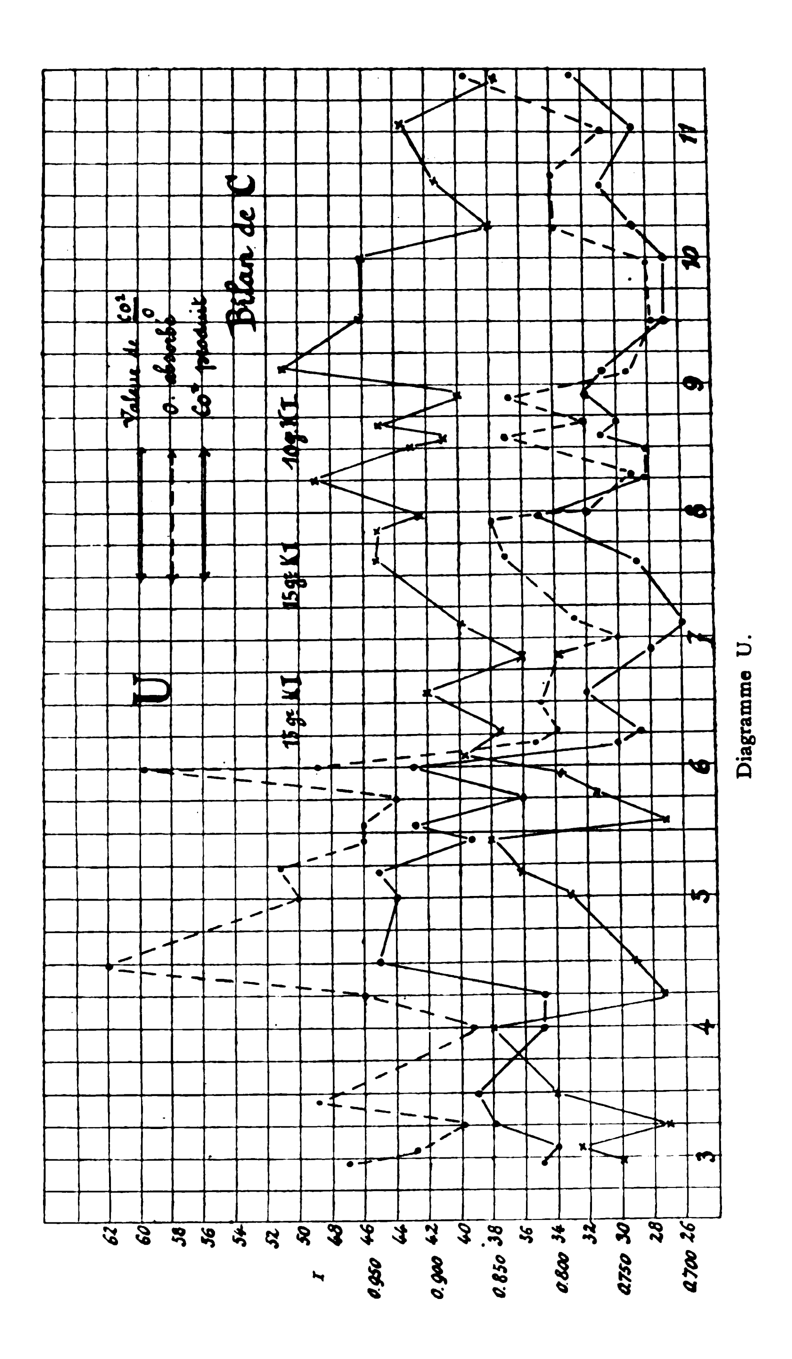

U
Bilan de C
Valeur de CO²/O
O. absorbé
CO² produit
15 gr KI
15 gr KI
10 gr KI
3
4
5
6
7
8
9
10
11
62 60 58 56 54 52 50 48 46 44 42 40 38 36 34 32 30 28 26
I 0.950 0.900 0.850 0.800 0.750 0.700

Diagramme U.

CHAPITRE IV.

Résumé de nos résultats concernant l'action des iodures sur la nutrition.

De l'ensemble de nos recherches sur les variations des échanges nutriifs et respiratoires, sous l'influence des iodures chez l'homme et chez les animaux, il résulte que ces médicaments sont bien des désassimilateurs de l'albumine. — C'est la confirmation expérimentale de faits signalés depuis longtemps par les cliniciens et que l'on ne cherchait plus à interpréter en l'absence de recherches exactes sur ce sujet. On admet en effet que les iodures exercent une influence réductrice sur certaines glandes hypertrophiées et sur certaines productions pathologiques. — On en était réduit dans ces cas à admettre une affinité particulière de l'iode pour certains tissus. Nos recherches n'infirment évidemment pas cette dernière manière de voir; si l'iode a de l'affinité pour toutes les albumines en général, rien ne s'oppose à ce que cette affinité soit plus grande pour certaines d'entre elles. — C'est grâce à la combinaison de l'iode avec la molécule albumineuse que celle-ci se détruit plus facilement. La manière dont se fait cette destruction est rendue évidente par nos recherches sur la valeur des échanges respiratoires et par les faits constatés par nous dans certaines autopsies.

L'albumine se décompose de manière à donner naissance à un résidu azoté qui s'élimine par les urines, et d'autre part à un résidu graisseux qui disparaît ultérieurement.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous ne voulons pas prétendre qu'il n'existe aucun intermédiaire entre la molécule albumineuse et la graisse formée.

Il n'est pas possible, actuellement, de donner l'équation chimique de ces phénomènes. On peut cependant supposer que l'atome d'iode se fixe à côté d'un atome d'azote comme il le fait dans la transformation des bases pépéridiques en iodures et que cette combinaison suffit à rendre la molécule plus accessible aux processus de désassimilation. — Mais pourquoi l'albumine iodée est-t-elle plus aisément détruite? Il faut vraisemblablement invoquer ici l'action leucocytaire. L'albumine combinée à un atome d'iode constitue un corps étranger, différent des éléments normaux de nos tissus, susceptible par conséquent d'exciter les leucocytes, de les attirer, de provoquer en un mot une action chimiotactique. Et l'on est en droit de se demander si ce n'est pas à celle-ci qu'il faut, en dernière analyse, rapporter et la désassimilation de l'azote et l'aug-

mentation du quotient respiratoire. Cette hypothèse est à rapprocher de ce que G. Sée a dit de l'action leucocytaire des iodures, et surtout des travaux de Metchnikoff relatifs à l'influence des leucocytes sur certains éléments non figurés. — G. Sée dit (*Thérapeutique physiologique du cœur*, p. 119) que la leucocytose provoquée par les iodures joue un rôle dans les réductions en général et particulièrement dans celle de la graisse. — Pour nous, cette leucocytose serait due à une action particulière de l'albumine iodée.

Nous avons démontré que le résidu graisseux de la molécule d'albumine était détruit de bonne heure; cette destruction est elle favorisée par un état moléculaire spécial de la graisse ou bien l'intervention des leucocytes suffit-elle à elle seule pour l'accomplir, continuant de la sorte l'œuvre commencée sur l'albumine. Ce sont des questions encore insolubles actuellement.

Nous avons expliqué les modifications des quotients respiratoirees par la formation endothermique de graisse d'une part et d'autre part, par la combustion de cette graisse. — Au point de vue de la production de chaleur et de la consommation de l'oxygène ces deux phénomènes se compensent. — Si ces deux ordres de phénomènes se produisaient isolément, l'un succédant à l'autre, il arriverait vraisemblablement un moment où le quotient respiratoire serait plus élevé encore que celui que nous avons constaté, et un autre moment où il serait plus bas encore que 0,70. La première période correspondrait à la formation endothermique de graisse, la seconde à la combustion de celle-ci. On devrait avoir des abaissements et des élévations notables de température correspondant à chacune de ces phases.

S'il n'en est pas ainsi, c'est que les deux processus ne sont pas absolument isolés l'un de l'autre, mais que la destruction de graisse commence à un moment où sa formation aux dépens de l'albumine s'exécute encore. Aussi conçoit-on facilement que l'augmentation du quotient respiratoire puisse être momentanée, peu importante ou même nulle, sans que cela soit un argument contre la transformation de l'albumine en graisse. — La chute du quotient respiratoire, au contraire, est plus facile è constater, *tout au moins si l'on maintient l'animal á jeun*, parce qu'elle est l'expression de la destruction de la graisse à un moment où il ne s'en forme plus par action de l'iode. — On comprend pourquoi l'abaissement du quotient respiratoire n'a pas été observé chez C et chez X, puisqu'ils ont continué leur alimentation ordinaire. Dans des recherches de la nature de celles que nous avons entreprises, l'expérience nous montre donc que l'on ne devrait prendre qu'un seul

repas (procéder en somme comme chez le lapin), afin d'obtenir une courbe régulière de quotients respiratoires, c'est-à-dire une courbe qui ne serait pas continuellement interrompue par l'ingestion de nouveaux aliments.

Tout ce que nous venons de dire des combustions respiratoires et d'une de leur résultante, le quotient respiratoire, peut se dire également des autres résultantes, la marche de la température interne et l'intensité du rayonnement calorifique. — Celles-ci expriment en moyenne des phénomènes endothermiques et exothermiques, et pour les mêmes raisons que celles que nous invoquions plus haut, elles peuvent être apparentes, faibles ou nulles. — La mensuration thermométrique de la chaleur interne ne peut donner aucun renseignement sur le phénomène si l'on ne touche accidentellement sur une modification dans un sens ou dans l'autre.

Les expériences faites au calorimètre d'ARSONVAL, ne nous ont rien donné de significatif à ce sujet. Il y a bien une augmentation de rayonnement après l'injection sous la peau d'une certaine quantité d'un iodure quelconque, mais cette augmentation se produit également si l'on remplace les iodures par d'autres sels.

CHAPITRE V.

Action des iodures sur la circulation.

ROSÉ (Arch. f. patholog. Anat., Bd. XXXV, p. 12) dans des recherches déjà anciennes, admettait sous l'influence de l'iode un spasme vasculaire généralisé. — Mais il est probable que, dans ce cas, il s'agit, comme BOEHM l'a fait observer, de phénomènes réflexes résultant de l'irritation d'un territoire étendu par l'iode en substance. — Les recherches de BOGOLEPOFF (*Arbeiten aus dem pharmaceut. Laborat. zu Moskau*, 1876, p. 125), qui admettait une vaso-dilatation capillaire sous l'influence des iodures, ne peuvent être considérées comme ayant une valeur suffisante au point de vue physiologique étant donné qu'elles sont le résultat d'observations microscopiques. SOKOBOWSKY qui a étudié l'action de l'iodure de potassium sur les vaisseaux, admet une vaso-dilatation périphérique. Mais on peut lui reprocher de n'avoir fait porter ses recherches que sur une seule substance. BOEHM (*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. V, p. 329), croit que l'iodure de potassium n'a aucune action sur l'appareil vasculaire du chien. — MARTIN (Thèse de Lyon, 1882), en opérant avec

l'iodoforme en injection rectale, a trouvé que la pression augmente et que le pouls se ralentit. Si les doses sont plus fortes, le pouls devient irrégulier. HUCHARD ET ELOY (Dictionnaire encyclop., Art Iodures, et Gazette hebdom., 1889, p. 770) ont constaté que des doses physiologiques d'iodures alcalins abaissent considérablement la pression sanguine dans l'espace de 15 à 30 minutes. Ces médicaments dilatent les vaisseaux et augmentent la vitesse de l'écoulement sanguin. SÉE et LAPICQUE (Sem. méd., 1889, p. 381) admettent également que les iodures comme tels provoquent une vaso-dilatation qui peut durer plusieurs heures, et qui est précédée d'une phase pendant laquelle la pression s'il s'agit de l'iodure de potassium, peut se relever au-dessus de la normale, et cela dans une assez grande mesure. — Pour eux, cette chute de pression serait indépendante d'une action sur le cœur. La force de cet organe pourrait, au contraire, être accrue à cause d'une part de la diminution de résistance périphérique, et d'autre part de l'irrigation plus complète du myocarde (SÉE, *Thérapeutique physiologique du cœur*, vol. II, p. 94). LAPIQCUE (Soc. de Biologie, 6 février 1892) est cependant revenu sur cette interprétation à la suite de nouvelles expériences. L'abaissement de pression ne serait pas dû à une paralysie du système vaso-constricteur, car ce système réagit à la façon normale quand on l'excite par l'asphyxie. De même, la légère accélération du pouls que l'on observe dans l'intoxication iodée, ne serait pas due à une paralysie plus ou moins complète des nerfs vagues, car ces nerfs conservent leur excitabilité jusqu'au point le plus avancé de l'intoxication. Pour lui (Soc. de Biologie, 11 juin, 1892) l'abaissement de la pression sanguine serait avant tout d'origine cardiaque. En effet, l'impulsion systolique est affaiblie par des doses élevées; au contraire, elle est renforcée par les doses faibles. L'iode exercerait donc sur le cœur une action tonique, puis une action déprimante, indépendantes toutes les deux des centres médullaires. — LABORDE (Ac. de méd., 4 mars, 1890) déclare que l'iodure sodique n'a qu'une influence insignifiante ou nulle sur la pression, mais il confirme les observations de SÉE et LAPICQUE en ce qui concerne l'action de l'iodure de potassium. — En 1890, PREVOST et BINET (Revue médic. de la Suisse romande, p. 509) instituent toute une série d'expériences pour étudier l'effet de l'eau iodée, des solutions iodo-iodurées et des solutions d'iodures sur la pression sanguine. L'eau iodée et les solutions iodo-iodurées n'ont pas modifié la pression tandis que l'iodure de potassium injecté à petites doses dans les veines déterminent une augmentation de pression et, à doses plus fortes, une dépression qui peut être mortelle. — Si les accidents n'ont pas été intenses, on observe que la

pression regagne son niveau normal pour s'abaisser ensuite, d'habitude, progressivement. L'injection stomacale ne modifie pas sensiblement la pression sanguine. — L'injection d'iodure de sodium dans les veines est beaucoup moins dangereuse que celle des sels de potassium, mais elle agit d'une façon analogue si les doses sont beaucoup plus élevée. — Après une phase d'augmentation plus ou moins prolongée, on observe ultérieurement une phase d'abaissement progressif au milieu de laquelle peuvent apparaître des phénomènes toxiques tardifs. Le traitement ioduré prolongé n'a pas modifié sensiblement la pression pendant une première expérience, mais paraît l'avoir abaissé dans une seconde.

RUMMO (Arch. de physiolog. 1883, pp. 143 à 294) qui s'est servi d'iodoforme, croit pouvoir conclure de ses expériences, que l'iodoforme et les iodiques agissent sur le centre bulbaire du pneumogastrique plutôt que sur les ganglions intracardiaques. Mme BRADLEY (Thèse de Paris, 1887) fait observer que BENEDIKT et BLAKE avaient constaté la persistance des battements de cœur après arrêt de la respiration. — PELLACANI (Annali universali, Dec., 1883, p. 197) constate que, sous l'influence de l'iode, le pouls devient dur et plein et cela par une action sur le centre vaso-moteur et non pas sur les vaisseaux périphériques. — Nous avons repris ces expériences en variant, d'une part la nature de l'élément métallique des iodures, d'autre part les voies d'administration. — Le plus souvent cependant, nous avons utilisé la voies intraveineuse qui permet mieux d'établir la toxicité des composés en supprimant les circonstances accessoires qui peuvent agir, soit sur la résorption, soit, dans certains cas, sur le composé lui-même. Nous nous sommes servis, pour enregistrer les différentes phases de l'intoxication du grand appareil de HERING qui permet de suivre pendant longtemps les phénomènes. — La pression sanguine se mesure directement au moyen du manomètre à mercure. La respiration a été prise, soit avec le pneumographe de KNOLL, soit avec la soude œsophagienne, soit encore par une fistule trachéale.

Les solutions employées étaient maintenues, grâce à un dispositif spécial, à une température constante voisine de celle de l'animal. — L'injection se fait par simple pression du liquide contenu dans une burette graduée munie d'un robinet qui permet de régler l'écoulement. — Nous donnons d'abord en détail le résultat de nos expériences.

EXPÉRIENCE.

Chien de 6 kilogrammes. Injection de morphine. Expérience avec l'iodure de potassium en injection intraveineuse.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (par minute)	RESPIRATIONS (par minute)	OBSERVATIONS
4.38	12	124	30	
4.40	Début d'une injection de 50 cc. d'une solution d'iodure de potassium 2.5 0/0.			
4.42	13	152	30	
4.44	13	136	30	
4.46	14	124	22	
4.47	14	120	24	
4.48	14	112	26	
4.49	14	108	20	
4.50	14	104	20	
4.53	14	100	20	
4.54	15.4	96	20	
4.55	15	92	20	
4.56	15.5	96	20	
4.57	15	96	20	
4.58	14	92	20	Fin de l'injection.
4.59	15	96	20	Début d'une nouvelle injection.
5	14	92	20	
5.02	15	92	20	
5.05	13	42	18	
5.06	11.8	76	14	
5.07	13	88	16	
5.09	15	80	18	
5.10	Début d'une injection de 25 cc. de la même solution.			
5.11	15	84	16	
5.13	14	80	16	
5.14	15.4	84	16	
5.15	15.4	80	16	
5.16	15	80	16	
5.17	16	80	16	
5.19	16 4	76	28	
5.27	13	128	24	Fin de l'injection de 25 cc.
5.28	13.4	136	20	Total injecté 100 cc.
5.30	14.4	136	16	Début nouvelle injection de 25 cc. à 5.28 h.
5.32	14 4	116	16	
5.34	15.2	120	18	
5.35	Fin de l'injection de 25 cc. (total injecté : 125 cc.			
5.36	12	100	20	Pulsations irrégulières.
5.38	12	96	18	»
5.40	13	88	18	»
5.41	14 à 8	78	20	Fin de toute injection ; total employé, 144 cc.
5.41.30	4	24	24	Section des pneumogastriques.

5 43	7	48	48	Respirations convulsives.
5.44	5	44	44	
5.45	5	4	4	
5.46	5	3	3	
5.47	5	3	3	
5.48	5	3	3	
5.50	5	3	3	
5.55	Mort.			

EXPÉRIENCE.

Chien de 8 k. 500 *Injection intraveineuse d'une solution d'iodure de sodium à* 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (PAR MINUTE)	RESPIRATIONS (PAR MINUTE)	OBSERVATIONS
10.28	11.2	76	84	
10.29	Début d'une injection de 50 cc. Le liquide est chauffé à 30°.			
10.31	11.2	72	108	Pouls ample, fort.
10.34	11.4	78	144	
10.37		68	148	
10.39		68	148	
10.39	Fin de l'injection des 50 cc.			
10.40	11.5	68	116	Pouls très ample et fort.
	Début d'une nouvelle injection de 50 cc.			
10.42	11.0	64	112	Pouls très ample.
10.46	Fin de l'injection de 50 cc. (total 100)			
10 46	11	72	80	
10.51	11.5	52	52	»
10.56	11.5	56	38	»
10.59	11	56	32	
11.01	11.4	56	28	»
11.05	10.5	60	26	»
11.09	10	64	24	
11.16	11	72	20	
11.19	11	72	16	Pouls diminué d'amplitude.
11 21	12	74	20	Pouls plus serré.
11.24	12.4	80	18	»
11.27	12	84	20	Pouls plus ample.
11.30	12	84	20	»
11.38	11.6	92	20	
11.44	11.8	88	16	
11.49	11	84	14	
11.54	11	88	18	
11.56	11	92	16	
11.58	10	84	12	
Minuit	Début d'une injection nouvelle de 50 cc.			
12.04	11.5	84	16	
12.05	Fin de l'injection de 50 cc. (150)			

12,06	Début d'une injection de 50 cc.		
12.08	10	88	12
12.11	Fin de l'injection (200).		
12.11.30	Début d'une injection de 50 cc.		
12.12	10.5	84	14
12.15	12	88	17
12.17	Fin de l'injection (250).		
12.17.30	Début d'une injection de 50 cc.		
12.20	12	88	16
12.21	Fin de l'injection (300).		
12.22	12.5	84	14
12.22.30	Début d'une injection de 50 cc.		
12.25	12	88	16
12.27	Fin de l'injection (350).		
12.28	Début d'une injection.		
12.28	12	80	14
12.32	12	76	14
12.33	Fin de l'injection (400).		
12.34	Début d'une injection de 50 cc.		
12.37	12	80	14
12.42	Fin de l'injection (450).		
12.42	12	88	14
12.42	Début d'une injection de 50 cc.		
12 47	12	88	14
12.49	Fin de l'injection (500)		
12.49	Début d'une injection de 50 cc.		
12.49	12	80	14
12.49	11.8	64	14
12.59	Début d'une injection.		
1 02	11.5	72	12
1.03	Fin de l'injection (650).		
1.03.30	Début d'une injection.		
1.06	11.5	72	12
1.07	Fin de l'injection (700)		
1.07	11.5	72	12
1.07	Début d'une injection.		
1.10	Fin de l'injection (750).		
1.10	11.5	72	12
1.10	Début d'une inject. nouvelle de 20 cc		
1.12	Fin de l'injection (total 770 cc.)		
1.13	11.5	72	12

1.14 L'expérience est arrêtée par suite du manque d'iodure de sodium. L'animal meurt le lendemain à midi. L'autopsie pratiquée immédiatement montre un œdème des téguments cutanés. De la sérosité hémorrhagique peu abondante dans le péritoine, beaucoup moins dans la cavité des plèvres et dans celle du péricarde. Vessie distendue par de l'urine trouble, non albumineuse. — Le cœur est rempli de sang fluide. — Poumons sont hypérémiés, non œdématiés. Il existe des ecchymoses sous-pleurales multiples. — Reins et foie sont normaux.

EXPÉRIENCE.

Chien de 5 k. 900. Injection dans la veine jugulaire d'une solution maintenue à la température du corps et qui présente la composition suivante : iodure de sodium, 20 gr.; iode, 1 gr.; eau pour 1000 gr. de solution.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (PAR MINUTE)	RESPIRATIONS (PAR MINUTE)	OBSERVATIONS
3.0	11	80	12	
3.01	Injection de 50 cc. durant 1 minute.			
3 01	12	84	24	
3.02	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
3.03	12.8	84	18	
3.04	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
3.05	12	78	24	
3.06	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
3.07	13	66	24	
3.09	Injection de 50 cc. en 1 minute.			
3.10	13	68	14	
3.11	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
3.12	»	»	»	
3.13	13.4	70	14	
3 14	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
3.15	13	72	10	
3.30	13	66	10	Pouls plus ample.
3.35	14	66	12	
3.37	14	66	12	
3 40	14	66	12	
3.45	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
3 46	13	66	10	
3.47	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
3.48	10	68	12	
3.52	12	66	11	
4 05	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
4 06	11	72	12	Respirations plus profondes.
4.07	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			»
4.08	12	72	11	
4.10	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			»
4.12	12	66	9	
4.13	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			»
4 14	11	68	12	»
4.15	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
4.16	9	72	12	
4.26	5.5	66	14	»
4.28	6	66	15	
4.30	9	66	22	Respirations très profondes.
4.32	9	66	22	

4.33	Injection de 50 cc. en 1/2 minute.			
4.34	9.4	66	36	Respirations très profondes.
3 35	10	62	56	» irrégulières.
4 36	Écoulem. d'écume séreuse par le nez.			
4.37	11.5	50	15	» très profondes.
4.38	13	34	8	» »
4.39	11	16	0	
4.40	8	16	0	
4.41	Section des nerfs pneumogastriques.			
4.41.30	16 à 14	122	1	
4.42	8	118	0	
4.43	4.0	0	0	Mort.

A l'autopsie la lésion caractéristique est celle de l'œdème pulmonaire.

EXPÉRIENCE.

Chien de 3 *k.* 500. *Peptonisé; on injecte directement dans les veines une solution formée de : iode,* 3 *gr.* 2 ; *iodure de sodium,* 24 *gr.; eau,* 400 *gr.*

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
1.0	13	160	20	
1.01	Inject. de 25 cc. de la sol. en 1/2 min.			
1.03	15	92	14	
1.04	15	78	14	
1.06	Injection de 25 cc. en 1 min. 30.			
1.08	15	70	12	
1.09	15	64	12	
1.10	Injection de 30 cc. en 1 min.			
1.11	10	106	12	
1.25	16	74	12	
1.27	Injection de 50 cc. en 1 1/2 minute.			
1.30	11	88	40	Respirations superficielles.
1.31	Injection de 25 cc. en 1 min.			
1.32	7	32	3	» profondes.
1.33	10	52	19	» très profondes.
1.34	Écume s'écoule par la bouche.			» »
1.35	13	74	20	» »
1.36	12	58	13	» moins profondes.
1.38	13	52	10	» moyennes.
1.39	12	60	7	
1.40	10	36	8	
1.41	9	30	3	
1.42	7	28	0	
1.43	2	0	0	
1.44	0	0	7	
1.45	0	0	0	

EXPÉRIENCE.

Chien de 13 k. 500. Chien morphiné. Injection intraveineuse d'une solution d'iodure sodique à 5 o/o. Solution chauffée.

HEURES	PRESSION PAR MINUTE	PULSATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS			
6 22	11·4	46				
8.28	11	46				
6.30	11		Injection de 10 cc. NaI 5 o/o.			
6.31	11	42				
6 32	11	46				
6 33	11	44				
6.34	11	44				
6.35	11		Injection de 15 cc. de la solution.			
6.36	11	40				
6.37	11	40				
6.38	9.6	40				
6.40			»	»	»	
6.44	9.6	38				
6 46	9.6	40				
6.48	9	42				
6.50			»	20 cc.	»	
6.52	8.4	44	»	»	»	à 6 h. 54.
6.53	8	42				
6.57	8	56				
7	8					
7.02			»	50 cc.	»	en 2 m. 30.
7.03	9.6	52				
7.05			»	»	»	en 2 m.
7.07	12	52				
7.08			»	»	»	en 3 m.
7.11	12	58				
7.20			»	»	»	en 2 m.
7.23	12	54				
7.33			»	»	»	»
7.33.30	13	68				
7.40			»	d'une solution à 10 o/o		»
7.41	12	60				
7.42			»	de 50 cc.	à 10 o/o	en 1 m.
7.43	14	66				
7.45			»	»	»	en 1/2 m.
7.47	14	56				

L'animal meurt le lendemain à 9 h. du matin d'œdème pulmonaire.

EXPÉRIENCE.

Chien de 7 k. 700. Injection de 100 *cc. dans l'estomac d'une solution de* BaI_2 *à* 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS	RESPIRATIONS	OBSERVATIONS
		PAR MINUTE		
5.30	13.5	108	20	
5.40	15	84	40	
5.45	14.6	96	52	
5.48	15.2	96	40	
5.50				Injection dans l'estomac en 1 min.
5.51	15.2	90	44	
5.53	15.2	84	36	
5.55	15.2	82	44	
5.57	15	80	36	
6	16	84	30	
6.02	16	72	32	
6.03				Secousses musculaires.
6.04	16	68	32	Le pouls augmente d'amplitude.
6.06	17	64	32	»
6.08	18	68	32	»
6.10	19	68	28	»
6.22	18	68	20	
6.24	17.4	72	18	
6.28	17	72	24	L'amplitude du pouls diminue légèrement.
6.30	17	68	20	
6.35	17	72	20	
6 37	17	74	20	
6.38	16	72	24	
6.40	16	72	18	
6.41	16	72	13	L'amplitude du pouls diminue.
6.42	16	88	16	Variat. respirat. du pouls réapparaissent.
6.43	17	104	15	
6.50	17	108	16	Amplitude du pouls diminue.
6.51	17	120	18	
6.52	18	140	16	» »
6,53	18	156	18	» faible.
6.54	17	176	12	» »
6.55	17	176	16	
7	16	180		» »
7.01	13	116	12	Pouls ample.
7.02	12	72	14	
7.03	11	80	14	
7.04	9	24	12	Section des vagues.
7.05	9	26	1	
7.06	9	24		
7.07	8	24		
7.08	7.4	20		

7.10	6	16		
7.11	5	16		
7.12	7			Pulsations groupées.
7.13	9	96		
7.14	8	116		
7.15	3	0		
7.15.30	7.2	88		
7.16	6	24		» amples.
7.17	4	12		» irrégulières.
Mort.				

EXPÉRIENCE.

Chien de 6 *k.* 300. *Injection intraveineuse d'iodure de rubidium à* 10 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
10 50	13	140	13	
10.57	Début de l'injection qui se fait d'une manière lente et continue.			
10.57	13	144	14	
10.59	13	146	18	
11		146		Respirations convulsives.
11.03	16			
11.03	Chute rapide	21		
11.04	Plus de pulsations; quelques respirations; mort.			

EXPÉRIENCE.

Chien de 5 *k.* 660. *Injection intraveineuse d'une solution d'iodure de baryum à* 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
10	14	144	13	
10.01	Injection de 2,5 cc. de la solution.			
10.02	17	54	9	Pulsations très amples.
10.03	17	54		
10.04	17	54		
10.04 30	Inject. de 6 cc. de la solut. en 45 sec.			
10.06	16	62	11	
10.06	Inject. de 41,5 cc. de la sol. en 6 min.			
10.12	16	62	10	
10.15	Section des vagues			
10.16	19	170	5	Respirations convulsives profondes.
10.17	22	160	5	» » »
10.18	22	160	5	» » »
10.28	15	140	6	» irrégulières; sang noir.
10.29	17	100	5	Injection de 7 cc.
10.30	18	100	5	
	La pression tombe ensuite très rapidement.			
10 31	6	86	5	
10.32	3.4	54	1	
	Mort par œdème pulmonaire.			

EXPÉRIENCE.

Chien de 5 *k.* 600. *Injection intraveineuse d'une solution de* KCl *à* 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (PAR MINUTE)	RESPIRATIONS (PAR MINUTE)	OBSERVATIONS
6	9.1	76	20	
6.03	Injection de 3 cc. d'une solution KCl 5 o/o.			
6.03.30	5	60	16	
6.04	8.6	80	16	
6.05	Injection de 3 cc.			
6.05.30	3	82	20	
6.06	10	92	20	
6.06.30	Injection de 5 cc. de la même solution.			
6.07	Chute de la pression à 1 centim.			
6.07.30	Le pouls est arrêté; 16 respirations.			
6.07.45	1 pulsation.			
6.08	La pression monte à 10 centim.; 20 pulsations; 4 respirations.			
6.08.30	4 pulsations; 9 respirations.			
6.09.45	5 pulsations en 15 secondes, puis arrêt du cœur pendant 1 min. 15 secondes; pendant ce temps, 8 respirations.			
6.10				
6.11.15	Le cœur reprend, 14 pulsations en 15 sec.; arrêt du cœur; puis le cœur s'accélère, 112 pulsations; 1 respiration.			
6.12	Rythme presque normal; pression, 7.6; respiration, 8; pulsations, 88.			
6.13.30	Pression 10; 84 pulsations; 12 respirations; rythme normal.			
6.14	Injection de 3 cc. de la solution.			
6.15	Pression 10; 92 pulsations; 16 respirations.			
6.15.30	Injection de 6 cc. de la solution; chute brusque de la pression et arrêt du cœur, malgré la section des pneumogastriques; la respiration continue encore après l'arrêt du cœur : 16 respirations.			

L'autopsie donna des résultats négatifs.

EXPÉRIENCE.

Chien de 8 *k.* 500. *Morphine. Injection d'une solution d'iodure d'ammonium à* 5 o/o *dans les veines. La solution employée renferme un peu d'iode libre.*

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (PAR MINUTE)	RESPIRATIONS (PAR MINUTE)	OBSERVATIONS
10	11.5	60	10	
10.07	Début d'une injection de 50 cc.			
10.08	11.5	64	14	
10.09	11.5	60	12	
10.11	9	68	16	
10.12	9.5	56	16	
10.13	9.5	52	16	Contractions rythmées des membres.

10.13.30	Fin de l'injection de 50 cc.			
10.14	8.5	40	16	Secousses continues.
10.16	9	44	16	» »
10.18	6.5	48	20	
10.19.30	Début d'une injection de 50 cc.			
10.20	8.9	52	18	» »
10.20.45	9	72	18	» »
10.22	8.8	52	14	» »
10.23	8.5	32	17	
10.30	Fin de l'inject. de 50 cc. (total 100 cc.)			
10.30	7.5	32	16	» »
10.31	8.2	28	14	·
10.32	Section des vagues.			
10.33	17	144	8	» » Déb. d'une inject.
10.34	16.8	144	8	» »
10.37	Fin de l'inject. de 50 cc. (150).			
10.38	15	124	6	» »
10.42	13.4	144	4	» »
10.47	13	136	6	
10.51	12	136	7	
10.55	12	140	6	
10.56	Début d'une inject. de 50 cc. de la sol.			
10.59	10.8	152		
11.01	Fin de l'inject. de 50 cc. (200 cc.)			
11.03	10.6	152	4	
11.04	10.6	156	4	
11.04	Déb. d'une nouvelle inject. de 50 cc.			Secousses légères.
11.05	12	164	5	
11.06	15.6	168	3	

11.06.15 Chute de la pression à 0; 0 respiration; à l'autopsie immédiate, le cœur ne bat plus, mais il est encore mécaniquement excitable. — Œdème pulmonaire.

EXPÉRIENCE.

Chien de 5 k. 300. Morphine. Solution d'iodure à 5 0/0 d'ammonium, contenant un peu d'iode libre.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (PAR MINUTE)	RESPIRATIONS (PAR MINUTE)	OBSERVATIONS
9.48	10	75	10	
9.49	10	75	12	Début d'une injection.
9.50	10	75	12	
9.51	10	68	10	Convulsions.
9.52	11	66	12	Secousses des pattes.
9.53	20	66	16	Pression remonte en 15 sec. de 11 à 20, puis retombe à 10; le pouls, à 44; la respiration, à 10.

9.53.45	14	72	12	
9.54	9	66	12	Secousses convulsives; pouls irrégulier; fin de l'injection à 9 h. 51.
9.55	13	56	20	Respiration convulsive.
9.55.15	23			Expiration prolongée convulsive.
9.56	10	44	14	Grandes excursions du pouls.
9.56.15	8	44	12	Pouls et respiration irréguliers.
9 56.30	24			
9.58.20	20	60	3	
9.58.10	10			
10	19	76	3	
10	11			
10.03	Début d'une injection nouvelle.			
10	19	92	4	
10	11			
10.01.30	18	252	5	
10.02	26	132		Convulsions.
10.02.30	12			Grandes oscillations de la pression et du pouls.
10.03		60		Respirations superficielles.
10.03.15	Section des vagues.			
10 03.30	16.5	124	0	Chute de la pression en 1 min. Mort.

EXPÉRIENCE.

Chien de 5 *k.* 525. *Morphine.* CaI_2 *en solution à* 5 o/o *en injection intraveineuse.*

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (par minute)	RESPIRATIONS (par minute)	OBSERVATIONS
11.19	11	104	18	
11.20	Injection de 21 cc. de la solution en 1 minute.			
11.20.15	Grandes oscillations du pouls.			
11.20.30	13	48	16	Grandes oscillations du pouls.
11.21	10	20	8	
11.22	11	64	24	
11 23	12	60	20	
11.24	13.5	60	28	
11.27	14.6	72	28	
11.30	14	80	82	
11.32.30	15	76	32	
11.33	15	76	32	
11.33	Début d'une injection de 14 cc. qui dure 2 min.; total 35 cc.			
11.34	15	76	48	Grandes oscillations.
11.36	15.2	80	48	»
11.38	15.4	92	49	»
11.41	14	92	48	»

11.44	15.2	108	46	Grandes oscillations.
11.48	15	112	40	Pouls petit.
11.49	Début d'une injection de 16 cc.			
11.49.15	15	120	48	Pouls petit.
11.51	15	76	44	Grandes oscillations.
11.52	Fin de l'injection de 16 cc. total 50 cc.			
11.52.15	14	84	52	Grandes oscillations.
11.55	14	96	52	»
11.56	Début de 14 cc. en 30 secondes. Pouls devient beaucoup plus petit et serré.			
11.56.30	15.5	116	48	

Chute rapide de pression, tandis que la respiration continue régulièrement (40). Section des pneumogastriques est sans effet. La respiration, qui est celle que l'on observe après la section des vagues, continue encore pendant 2 minutes.

EXPÉRIENCE.

Chien de 6000 *gr. Injection d'iodure de potassium en solution à* 5 o/o *soit dans la cavité péritonéale, soit, pour terminer l'injection, dans la veine jugulaire.*

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (par minute)	RESPIRATIONS (par minute)	OBSERVATIONS
7	13	72	18	
7.01	Injection dans péritoine de 5 cc. de la solution chauffée.			
7.02	13	72	20	
7.04	13	112	20	
7.06	Injection de 10 cc. de la même solution dans le péritoine.			
7.07	13	84	20	
7.09	12	88	22	
7.10	Injection de 20 cc. de chauffée dans péritoine; polypnée.			
7.12	14	116	Polypnée.	
7.14	14.4	76	Id.	
7.16	14.4	60	42	
7.18	14.4	60	40	
7.20	13.4	60	32	
7.20	Injection péritonéale de 30 cc.			
7.22	14	68	Polypnée.	
7.24	16	80	96	
7.26	15	78	96	
7.27	Injection de 40 cc. dans le péritoine.			
7.28	15.6	84	100	
7 30	17	72	48	
7.32	17	72	88	
7 34	16	60	80	
7.36	16	68	92	
7.38	16	76	96	

7.39	Injection intraveineuse de 5 cc.			
7.39.15	15.72	76		Chute rapide de la pression à 5 c.
7.39.30		68	40	
7.40	Le pouls s'arrête, la respiration continue encore 2 minutes.			

Section : Liquide contenu dans le péritoine, environ 75 cc. Le cœur est distendu, les oreillettes battent encore. Il est encore excitable mécaniquement.

EXPÉRIENCE.

Chien de 10 *k. On injecte directement dans l'estomac, en* 2 1/2 *minutes,* 200 *cc. d'une solution d'iodure potassique à* 10 0/0.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
10	11	76		
10,05	12	68	32	Injection dure 2 1/2 minutes. On injecte chaque fois 20 cc. Pendant la durée de l'injection une petite quantité de la solution employée tombe sur la plaie et provoque de la douleur, une respiration convulsive et une légère accélération du pouls.
10.06	12	68	40	Pendant l'injection.
10.08	14	68	46	
10.10	13	64	48	
10.21	12.8	56	50	
10.25	13	60	44	
10.30	13	60	47	
10.32	13	56		
10.37	15	48	48	
10.40	15.2	48	64	
10.43	15.4	48		
10.51	11	112		
10.53	11	128		
10.55	11	128	12	
11	9.4	152	28	
11.03	9.6	174	44	
11.07	9.4	188	52	
11.09	9	176		Variations de pression de TRAUBE-HERING.
11.10	9	176	58	
11.11	8	184	60	
11.13	8	180	52	
11.15	8.4	180	52	
11.18	9	184	56	
11.21	8.2	180	52	
11.24	8	176	48	

11.27	7.8	172	46	
11.30	7	168	44	
11.33	6 8	168	44	
11.37	5.8	168	44	
11.40	5.8	168	44	
11.47	4	164	44	
11.53	3 8	164	36	
12.05	3.6	164	34	
12.13	3.6	164	30	
12.25	3.8	152	30	
12.30	Injection de 8 gr. iodure de K en solution à 10 o/o dans l'estomac.			
12.32	4	156	26	
12.35	4	144	24	
12.37	4	140	16	Léger tiraillement du vague.
12.37	Section d'un vague.			
12.37.30	Légère hémorrhagie de la carotide par accident.			
12.38	Section du second vague.			
12 40	4.2	172	6	
12.45	3	168	4	
12.49	3	136	3	
12.53	2.3	108	2	
12.55	2.8	94	2 1/2	
1	2.6	84	2 1/2	
1.03	Mort.			

EXPÉRIENCE.

Chien de 7 k. 500. Injection intraveineuse d'une solution d'iodure de calcium à 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
11	6	168	12	
11.11	Début d'une injection de 50 cc. de la solution.			
11.11	6	160	12	
11.12	7 6	128	12	Secousses.
11.13	7	104	16	Pulsations groupées; secousses.
11.14	7.6	100	14	Secousses.
11.15	8	84	14	Fin de l'injection à 11 h. 14'15".
11.16	7.8	108	12	
11 17	8.4	116	12	
11 18	8.8	152	12	Début d'une injection de 27 cc.
11.19	7.6	126	16	
11.21	9	96	13	Pulsations irrégulières.

Chute rapide de pression et arrêt du cœur à 11 h. 22. Respirations spontanées, 7 à la minute, pendant 1 m. 1/2 après arrêt du cœur.

EXPÉRIENCE.

Chien de 3 k. 775 gr. Injection intraveineuse d'une solution d'iodure de strontium à 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (PAR MINUTE)	RESPIRATIONS (PAR MINUTE)	OBSERVATIONS
5.22	16	88	12	
5.23	Injection de 40 cc. de la solution pendant 9 1/2 minutes.			
5.23.30	18	196	18	Pouls irrégulier ; convulsions respiratoires.
5.25	22	148		» »
5.26	20	152	32	
5.28	19	164	10	
5.30	18	92	9	
5.32	16.4	60	8	Pouls très ample.
5.32.30	Fin de l'injection.			
5.34	17	204	16	Pouls très petit.
5.34.30	16	108	12	Pouls très ample.
5.35.30	17	176	12	Pouls très petit.
5.37	16.4	60	12	Pouls très ample.
5.39	15.2	60	10	» » Déb. d'une inj. de 25 cc.
5.40	16	172	12	Pouls très serré.
5.40.30	15.6	72	10	Pouls ample.
5.42	18	172	12	Pouls très petit ; fin de l'injection.
5.50	13	88	5	Pouls ample.
5.51	12.6	88	10	Début d'une injection de 25 cc.
5.53	13	82	5	Pouls ample.
5.53.30	10.4	152	5	Pouls petit, irrégulier.
5.55	6.4	92	4	» »
5.56	5.4	92	5	Fin de l'injection de 25 cc.
6	7	84	8	
6.01	5	112	20	Section des vagues.
6 02	5.5	188	8	
6.03	Début d'une injection de 19 cc.			
6.04	5.5	176	6	Pouls irrégulier.
6.05	10	184	6	» »
6.06	:0	184	6	
6.07	9	184	6	Fin de l'injection de 19 cc.
6.08	9	188	6	Début d'une injection de 23 cc.
6.09	9	176	6	Pouls très petit, irrégulier, compté sur le graphique respir. (sonde œsophagienne.
6.09.30	Fin de l'injection.			
6.10	5	132	2	
6.11	4.8		6	
6.15.30	7	88	6	
6.16	Injection de 10 cc.			

6.22	6	100	6	Pouls plus fort et régulier.
6.24	7	88	6	
6.26	7	92	6	Pouls irrégulier.
6.28	8	88	5	Pouls régulier.
6.30	8	88	5	»
6.32	9	88	5	»
6 34	9	92		
6.36	10.4	92		
6.40	10	84		
6.42	10	84		
6.44	10	84		
6.48	Début d'une injection de 56 cc.			
6.49	9	112	4	Pulsations fortes, très irrégulières.
6.50.30	8	124	4	Pouls petit, serré, irrégulier.
6.52	4	124	4	» »
6.54	5	116	4	» »
6 55	Fin de l'injection.			
6 57	5.4	116		Pouls plus fort.
6.58	7	80		Pouls très fort, régulier.
6 59	Début d'une injection de 50 cc.			
7	6	96		Pouls plus petit, irrégulier.
7.02	6	136		» »
7.04	5.2	88	6	Pouls plus fort, irrégulier.
7.05	6	92	4	» »
7.07	6	80	6	Pouls fort régulier.
7.08	5	92	8	Pouls petit, irrégulier.
7.09	Fin de l'injection.			
7.10	3.8	40	6	Pouls irrégulier. Groupements.
7.12	4.8	80	6	Pouls assez fort, plus régulier.
7.13	5.2	72	4	» »
7.14	Début d'une injection de 50 cc.			
7.15	6	92	6	Pouls plus fort.
7.17	Fin de l'injection.			
7.17	3.2	44	6	
7.18	Mort	17		

EXPÉRIENCE.

Chien de 10 *k.*, *à jeun Injection intraveineuse d'une solution de* MgI_2 *à* 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS	RESPIRATIONS	OBSERVATIONS
		PAR MINUTE		
7	13.8	92	12	
7.01	Début d'une injection de 29 cc.			
7.02	13	92	12	Pouls fort.
7.04	13	100	12	Variations respiratoires disparaissent.

7.05	13	100	12	Secousses.
7.06	Fin de l'injection. Début d'une injection nouvelle à 7 h. 7.			
7.07	12.6	132	14	Pouls plus petit.
7.08	12.6	132	14	» »
7.09.30	Fin de l'injection (total 50 cc.).			
7.10	12.6	136	16	
7.10.30	Début d'une nouvelle injection.			
7.15	13	144	16	
7.17	Fin de l'injection (100 cc.)			
7.16	10 4	132	16	Secousses.
7.18	Début d'une injection nouvelle de 50 cc.			
7.20	10.6	124	12	»
7.23	10.4	124	10	»
7.25	10.8	124	10	»
7.26	Fin de l'injection (total 150 cc.)			
7.27	10.4	124	10	»
7.28	Début d'une injection de 50 cc.			
7.30	10.4	120	10	»
7.33	10	116	9	»
7.35	10.2	112	9	»
7.37	11	116	10	»
7.39	10.8	120	9	»
7.41	Fin de l'injection (200)			
7.41.30	Début d'une injection.			
7.43	11.0	102	10	
7.44	10.6	105	8	Arrêt de l'injection ; 26 cc.
7.45	8	56	1	Section des nerfs vagues.
7.45.30	Pression tombe de 11 à 3.8 en 1 minute. Pouls, 116.			

EXPÉRIENCE.

Chien de 9000 gr. Morphine. Injection intraveineuse d'une solution d'iodure de lithium à 5 o/o.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS (PAR MINUTE)	RESPIRATIONS (PAR MINUTE)	OBSERVATIONS
10	11,0	44	12	
10.1	Début d'une injection de 25 cc. de la solution.			
10.4	11.0	40	12	
10.5	Fin de l'injection.			
10.05.30	Reprise de l'injection de 25 cc.			
10.7	11.2	40	10	
10.8	Secousses.			
10.10	11.2	40	12	
10.11	Début d'une injection de 50 cc.			
10.14	13.0	40	12	

10.18	Fin d'une injection (total 100 cc.).			
10.18	15.4	40	10	
10.19	Début d'une injection de 50 cc.			
10.21	15	38	6	
10.23	16	40	9	
10.26	Fin d'une injection.			
10.26.30	17.6	48	8	Début d'une injection nouvelle.
10.28	18.0	50	7	
10.32	19.0	56	8	
10.35	18.6	58	8	
10.36	Caillot dans canule; arrêt de l'injection.			
10.40	Reprise d'une injection continue.			
10.40	18	60	8	
10.42	16	68	10	
10.43	Injection de 50 cc. (250 cc.)			
10.44	17.5	64	9	
10.45	16.8	68	8	
10.52	17	68	8	
10.56	16	64	8	
11	16	64	8	
11.2	Début de la 6me injection.			
11.7	Fin de 300 cc.			
11.8	Début de la 7me injection de 50 cc.			
11.10	16	64	8	
11.11	Fin de l'injection (350 cc.).			
11.12	Début de la 8me injection.			
11.16	Fin de 400 cc.			
11.17	Début de la 9me injection de 50 cc.			
11 18	17	64	7	
11.20	16	64	8	
11.22	Fin de 450 cc.			
11.22	16	64	8	
11.24	16	68	6	
11.28	Début de la 10me injection.			
11.29	15	60	6	
11.33	Fin de 500 cc.			
11.34	15	60	6	
11.34 30	Début de la 11me injection.			
11 37	Fin de 550 cc.			
11.38	Début de 600 cc.			
11 39	13	64	7	
11.42	Fin de 600 cc.			
11.42.30	Début			
11.43	12	52	8	
11.46	12	64	7	
11.47	Fin de 650 cc.			

11.48	10	32	8
11.49	7	12	8
11.49.30	Section des vagues.		
11.50	8	20	8
11.51	7	12	
11.52	6	8	
11.55	Mort.		

Section : Vessie à moitié pleine d'une urine rougeâtre, l'animal a beaucoup uriné pendant l'expérience. Cystite hémorrhagique, urine riche en iodures Reins normaux en apparence. Sang du cœur droit noir ; cœur gauche, sang rouge. Cœur en diastole. Vastes infarctus hémorrhagiques du poumon gauche. Œdème des tissus rétropéritoneaux.

EXPÉRIENCE.

Chien de 2775 gr. Solution d'iodure de lithium à 3 0/0. Injectée directement dans la veine jugulaire. Chien morphiné.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
10.19	12 0	100	32	
10.19.15	Début d'une injection de 50 cc.			
10 20	12.0	100	32	
10.21	12.0	96	32	
10.23	11.0	84	32	
10.25	11.0	76	36	Pouls ample.
10 27	12.0	76	40	
10.30	13.0	76	40	
10.32	13.0	72	40	Pouls plus ample.
10.34	Fin de l'injection.			
10.34	13	77	44	»
10.36	13.5	72	40	»
10.36	Début de la seconde injection.			
10.38	13	72	38	
10.40	13.7	70	44	
10.42	13.5	72	44	
10.42	Fin de l'injection de 50 cc.			
10.43	14.5	64	40	Pouls très ample.
10.45	14.5	68	42	
10.47	15	64	28	
10.49	14.8	68	28	
10.51	15.5	72	24	Pouls diminue.
10.53	15.2	72	28	»
10.55	15.5	80	24	»
10.57	15.5	80	24	Pouls moins ample.
11	15	80	14	»
11.7	14.6	92	20	

11.10	12.6	92	18	
11.12	11.8	38	18	
11.15	5.6	64	20	Pouls beaucoup plus ample.
11.16	5.2	64		
11.16.45	Début d'une injection de 10 cc.			
11.17	8.4	60	6	
11.18	2.2 / 5.8	58	4	
11.19	7.5	54	0	
11.20	6.5	48	0	
11.21	Mort après deux pulsations en 1 minute.			

Section montre qu'il existe de l'œdème pulmonaire et que la vessie est remplie de liquide.

EXPÉRIENCE.

Chien de 2 *k.* 300 *gr. Injection intraveineuse d'une solution d'iodure sodique à* 10 0/0.

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
4.10	9.4	148	20	
4.11	Début d'une injection de 30 cc.			
4.13	Fin de cette injection.			
4.13.30	Respiration un peu accélérée, cris de douleur.			
4.15	10	156	20	
4.16	10	160	20	
4.17	10.2	164	20	
4.19	10.2	172	20	
4.21	10	180	18	
4.23	9.8	192	18	
4.25	9.4	200	18	
4.28	9.2	200	20	
4.30	9.6	144	20	
4.33	9.4	176	20	
4.35	9	180	20	
4.38	8.8	176	20	
4.41	8.8	164	18	
4.43	8	156	20	
4.46	7.8	148	18	
4.48	7.2	144	18	
4.50	7.6	136	17	
4.52	7.4	136	17	Courbes de TRAUBE-HERING.
4.55	5.4	116	17	
4.56	5	124	20	» »
4.58	5.2	120	20	
5	3.4	120	24	
5.14	2.2	124	24	

5.16	2	116	24	
5.18	2	104	22	
5.20	2	104	22	
5.21	2	104	22	
5.24	Début d'une injection de 50 cc.			
5.25	2	100	24	Pouls plus ample.
5.27	2	112	30	
5.29	2.2	96	26	
5.31	2	92	26	
5.32.30	Fin de l'injection de 50 cc.			
5.33	2.2	92	22	
5.35	2.4	84	18	Pouls beaucoup plus ample.
5.38	2.2	84	24	
5.40	2.2	92	24	
5.44	2.2	92	24	
5.46	Nouvelle injection de 50 cc.			
5.46	2.4	80	16	Pouls beaucoup plus ample.
5.48	2.6	72	20	
5.50	3.2	72	20	
5.50.15	Fin de 50 cc. Début d'une nouvelle injection.			
5.52	6	64	15	Pouls beaucoup plus ample.
5.57	Fin de l'injection.			
5.57	4.1	64	18	» »
5.59	3.8	68	18	» »
6.01	3	68	20	Pouls moins ample.
6.03	2.8	68	22	»
6.06	3.2	72	24	»
6.08	3	68	20	»
6.10	3.2	72	20	»
6.12	3	84	20	
6.15	2.8	70	20	
6.18	2.6	72	16	
6.20	Début d'une injection nouvelle.			
6.21	2.8	72	16	Pouls plus ample.
6.21	Fin d'une injection de 20 cc.			Pouls très ample.
6.21	3.6	44	0	Pouls moins ample.
6.23	1.8	64	18	
6.25	2	68	12	
6.27	2.2	62	16	
6.27.30	Début de 25 cc.			Pouls plus ample.
6.28	2.6	60	0	
6.29	Fin de l'injection.			
6.30	2.8	40	12	Pouls très ample.
6.32	2.6	60	14	Pouls moins ample.
6.32	Début d'une injection de 25 cc.			
6.33	2.8	56	0	
6.33.30	Fin de l'injection.			

6.33.45	Début de l'injection.			Pouls plus ample.
6.34	2,4	36	o	»
6.34.45	Fin de l'injection.			
6.36	2	24	o	
6.37	2	o	o	
	On obture la trachée pour empêcher complétement l'air d'entrer.			
6 38	2.4	36	o	
6.38.45	2 4	24	o	
6.41	Mort.			

EXPÉRIENCE.

Lapin de 2 *k.* 300. *Injection intraveineuse d'une solution ainsi composée : iodure sodique,* 20 *gr., iode,* 1 *gr., et eau, quantité suffisante pour faire un litre de liquide.*

HEURES	PRESSION	PULSATIONS PAR MINUTE	RESPIRATIONS PAR MINUTE	OBSERVATIONS
1	11	280	160	Pression uniforme.
1.01	Injection de 4 cc. de la solut. en 20 sec.			
1.01	11.2	272	156	» »
1.02	Injection de 8 cc. de la même solution.			
1.03	11.2	272	152	» »
1.03.30	Injection de 16 cc. de la même solution.			
1.04.30	11	260	92	» »
1.05	Injection de 32 cc. de la même solution.			
1.06	11.2	244	54	
1.07	Injection de 30 cc. de la solution en 1 min.			
1.08	11	252	52	
1.09	Injection de 50 cc. en 1 min.			
1.10	11.2	232	48	
1.12	12	224	40	
1.13	Injection de 50 cc. en 1 min.			
1.14	10	236	40	
1.15	Injection de 50 cc. pendant 1 minute. La respiration s'accélère et devient plus profonde.			
1.16	9.6	200	56	Respirations plus superficielles.
1.17	La pression descend régulièrement de 12 à 4 dans l'espace d'une minute.			
1.18	4	180	40	Respirations superficielles.

Puis le cœur s'arrête. Il y a 12 respirations très profondes par minute. La respiration continue encore à se faire une minute après que les pulsations du cœur ne se traduisent plus à la plume du manomètre. A l'autopsie on constate que le cœur ne bat plus. Il existe de l'œdème du péricarde et des poumons. Les reins et le foie sont congestionnés. Caillots dans les veines et caillots adhérents dans le cœur.

Si nous résumons les expériences dont le détail précède et que nous réunissions les résultats obtenus dans des tableaux faciles à lire, nous obtenons les diagrammes suivants, qui permettent de saisir l'ensemble des modifications produites par telle ou telle substance, modifications dont le mécanisme est rendu plus clair encore par l'adjonction des graphiques pris aux différents moments d'une expérience.

Le diagramme *A* résume les résultats obtenus chez un chien de 13 k. 500. On voit qu'à la suite d'une première injection de 50 ctgr. d'iodure, il n'y a pas de modification immédiate soit de la pression sanguine, soit de la fréquence des pulsations. A la suite d'une seconde injection de 0gr75, faite 5 minutes après la première, on voit que la pression sanguine tombe, après 3 minutes, à 96 millimètres de mercure, alors qu'elle était précédemment de 110. A ce moment, une injection de 0gr75 est sans effet immédiat sur la pression. Celle-ci retombe cependant rapidement à 90 millim. à 6 h. 48. Une nouvelle injection d'un gramme d'iodure amène bientôt une nouvelle chute à 80 millim., c'est-à-dire, un abaissement qui atteint plus du quart de la pression primitive. Cet abaissement persiste jusqu'à 6 h. 57, c'est-à-dire jusqu'à 27′ après la première injection, malgré une injection de 2gr50 d'iodure et bien que l'animal ait reçu une quantité de liquide égale à 110 cc. — Cependant, par la suite, la pression se relève, atteint 82 millim. pour remonter après une injection de 50 cc. de liquide contenant 27gr50 de sel, jusqu'à 96 millim. La pression atteint le chiffre de 120 millim. après une injection de 50 cc. pratiquée à 7 h. 5. A ce moment, la pression est 10 millim. plus élevée que la pression primitive. Elle se maintient à ce niveau jusqu'à 7 h. 20, moment auquel on pratique une nouvelle injection de 50 cc. de la solution, mais additionnée de 5 o/o de sel (solution à 10 o/o) laquelle n'amène aucun changement immédiat, puisque à 7 h. 23 la pression est la même. A 7 h. 33 on fait une nouvelle injection de 50 cc. La pression monte à 130 millim. très rapidement, tandis qu'à 7 h. 40 une nouvelle injection n'a plus d'effet; la pression s'abaisse, en effet, rapidement pour atteindre à 7 h. 41 le chiffre primitif de 120; mais elle remonte, sous l'influence d'une injection nouvelle, à 140, chiffre qu'elle atteint à 7 h. 40. On arrête l'expérience en ce moment, et l'animal meurt le lendemain d'œdème pulmonaire.

La chute de pression observée dans ce diagramme ne peut être attribuée à une diminution soit de l'énergie, soit de la fréquence du pouls. Les figures 8 et 9 donnent la marche du cœur à 6 h. 30, à 6 h. 50 et 7 h. 7. On peut d'un simple coup d'œil se convaincre de l'exactitude de cette hypothèse. La fréquence du pouls est surtout grande

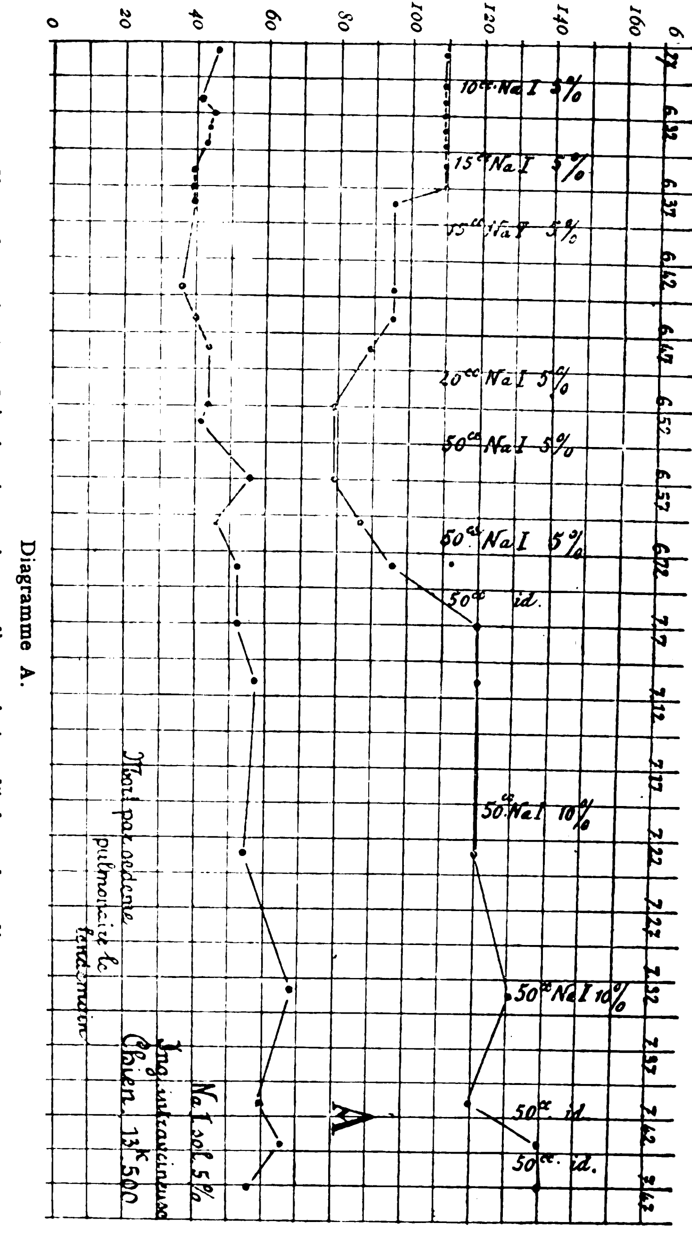
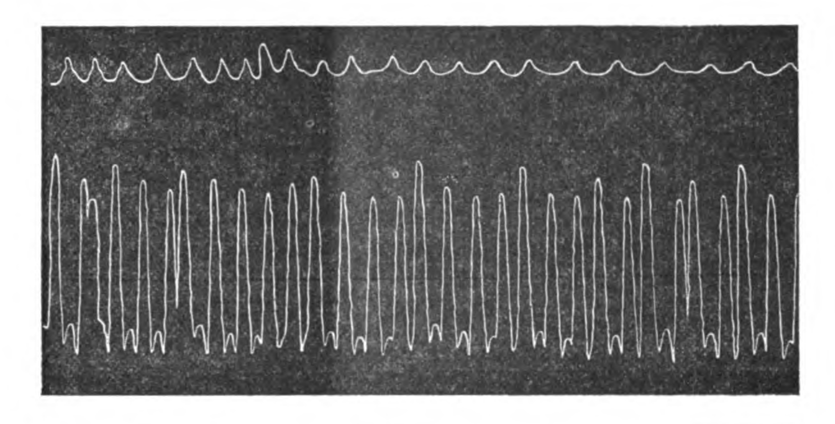


Diagramme A.

Chien de 13 k. 500. Injection intraveineuse d'une solution d'iodure de sodium à 5 o/o.

La ligne supérieure indique la pression en mm de mercure; l'inférieure le nombre des pulsations à la minute.

au moment de la chute de la pression, comme cela ressort de la simple inspection du diagramme. Il reste alors pour interpréter cette chute de pression à admettre, soit une vaso-dilatation intense, soit une diminution de la masse du sang, malgré l'injection de quantités notables de liquide. Pour ce qui est du relèvement consécutif de la pression, il faut invoquer pour l'expliquer, soit l'augmentation de la masse totale du sang par suite de l'injection de liquide, soit une vaso-constriction consécutive.



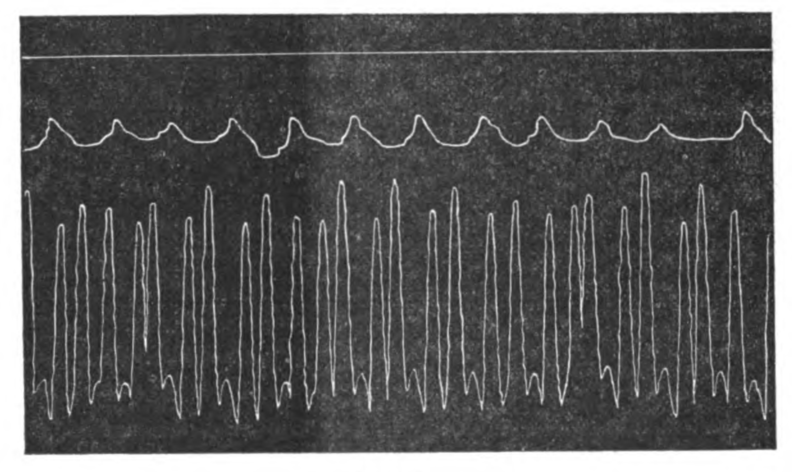


FIG. 8.

Tracé du pouls chez un chien de 13 k. 500, ayant servi à donner le diagramme A.
1r Tracé. Pouls à 6.30 h. — 2e Tracé. Pouls à 6.50 h.

Nous reviendrons plus loin sur ce point; mais, nous pouvons dès maintenant dire cependant que ce relèvement de la pression ne peut pas être attribué à l'augmentation d'ailleurs assez faible du nombre des pulsations, celles-ci étant accélérées précisément au moment du minimum

de pression. — L'augmentation d'énergie du cœur ne saurait être invoquée pour expliquer l'élévation pas plus que son abaissement ne pourrait servir à expliquer la chute.

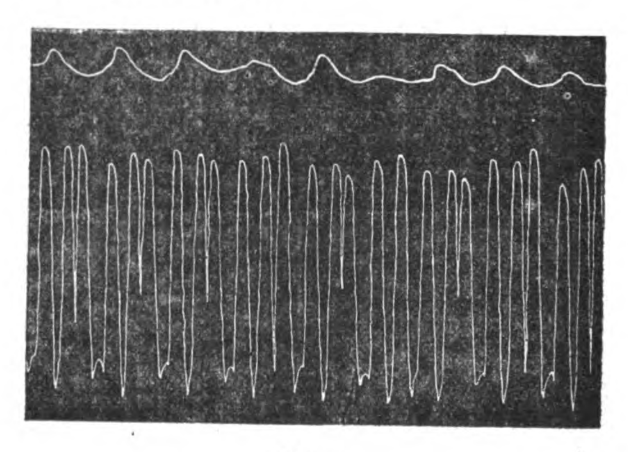


FIG 9.
Prise chez le même animal à 7,07 h.

Encore une fois, nous reviendrons ultérieurement sur ces différents points et nous chercherons à les comprendre quand nous aurons étudié d'autres diagrammes et d'autres tracés.

Examinons maintenant ce qui se passe chez le chien qui a servi au diagramme B.

On injecte dans l'espace de 15 minutes 100 cc. de la solution d'iodure de sodium à 5 o/o dans la veine jugulaire de l'animal. La pression sanguine qui, primitivement, était de 112 millim., tombe en 23 minutes à 100 millim., puis se relève progressivement, pour atteindre, 15 minutes plus tard, 124 millim., sans qu'il soit nécessaire pour cela de pratiquer une nouvelle injection. Cette pression diminue ensuite lentement et progressivement pour atteindre de nouveau, 34 minutes plus tard, 100 millim.; 2 minutes plus tard encore, une injection nouvelle de 50 cc. relève progressivement la pression à 115 millim., mais celle-ci tombe bientôt à l'ancien chiffre de 100 millim. Sous l'influence de nouvelles injections, elle se relève à 120 millim., niveau auquel elle se maintient constamment, peut-on dire, malgré l'injection de nouvelles quantités de liquide. Plus d'une heure plus tard, la pression est encore à 120 millim., malgré l'injection de 30 cc. de liquide.

De ce diagramme, il résulte, entre autres faits, que l'augmentation secondaire de pression n'est pas le fait de l'augmentation de la masse sanguine, puisque cette élévation apparaît à un moment où l'on n'injecte

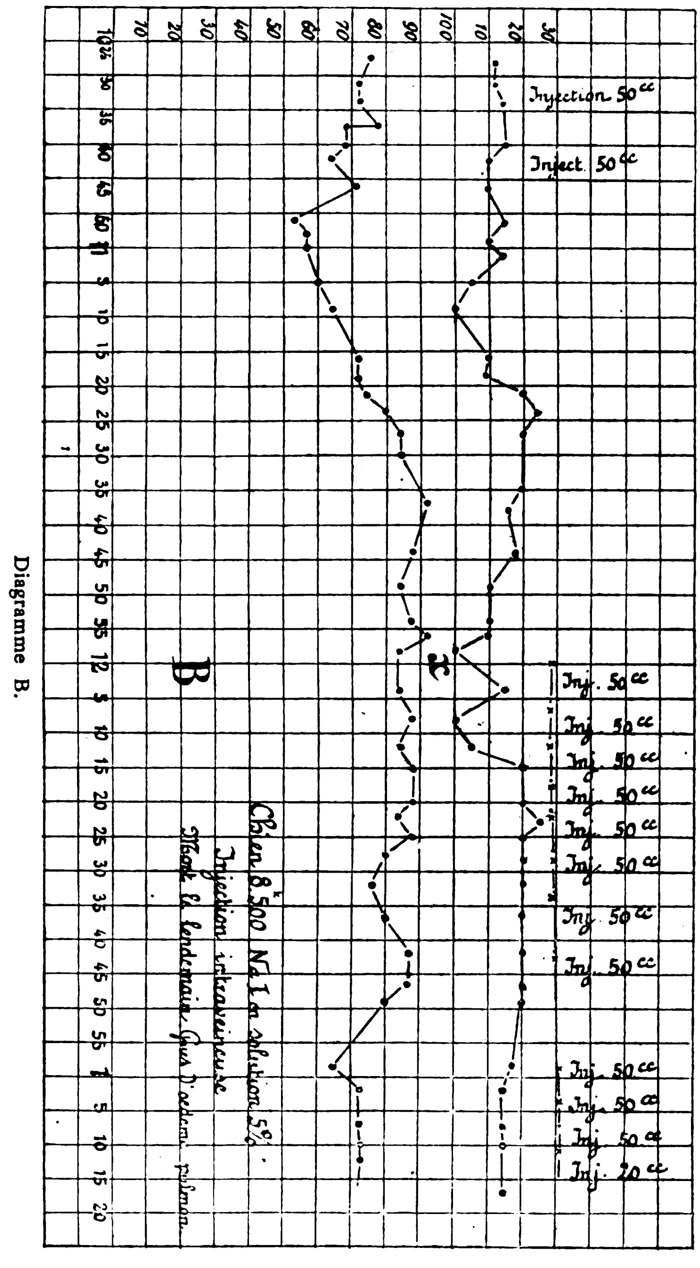


Diagramme B.

Expérience sur un chien de 8500 gr. Injection intraveineuse de la même solution que précédemment. Ligne supérieure = pression sanguine. — Ligne inférieure = pulsations à la minute.

plus de liquide et qu'elle atteint par exemple un maximum de 120 millm. 35 minutes après l'injection. — D'autre part, ce niveau de 120 millim, est maintenu malgré l'injection d'une quantité totale de liquide de 600 cc. Constatons seulement en passant que l'injection de cette grande quantité de liquide a pour effet de rendre le pouls plus serré.

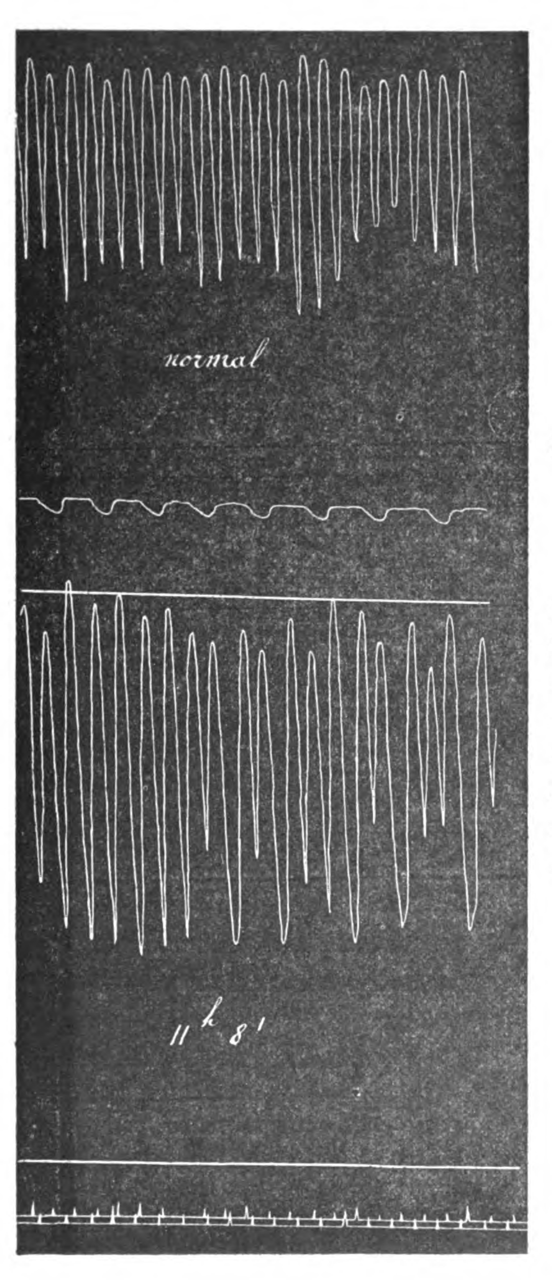


FIG. 10.

Chien de 8500 gr. Diagramme B. Ligne supérieure : tracé du pouls normal.

Ligne inférieure : tracé du pouls à 11.08 h. au moment de la première chute de pression. Le pouls est plus ample. La pression moyenne de la ligne inférieure est moins élevée, ainsi que l'indiquent les lignes horizontales droites correspondant au 0 du manomètre.

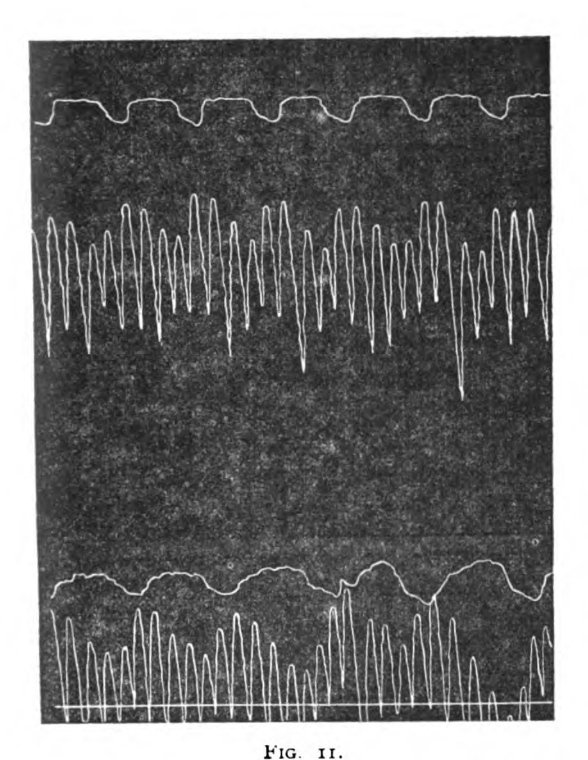


FIG. 11.
Tracé pris à 11.30, c'est-à dire à un moment où la pression moyenne est élévée spontanément.

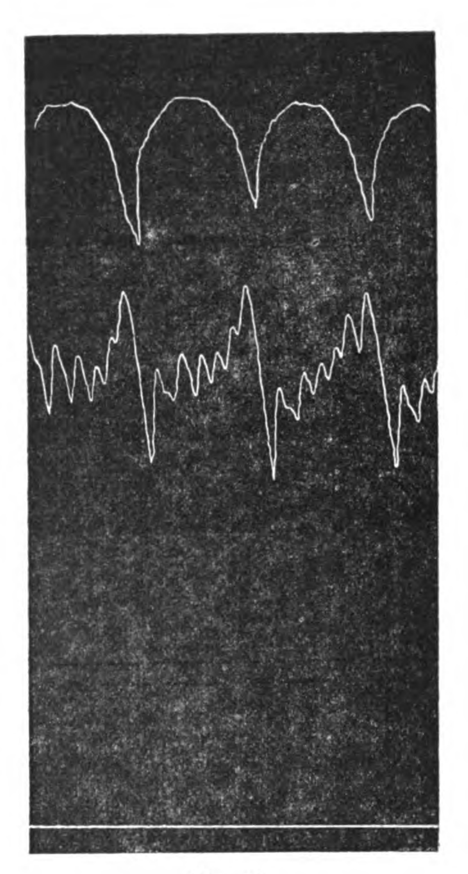


FIG. 12.
Tracé du pouls pris à 1.15 h., c'est à-dire à un moment où la pression est élevée après injection de liquide.

Le diagramme suivant *C* résume l'expérience faite chez un chien de 5 k. 900 auquel on a donné l'iodure de sodium ioduré en injection intraveineuse. — La pression primitive n'a pas notablement baissé, à cause de l'injection d'une grande quantité de liquide dès le début. Ce chien, en effet, a reçu 400 cc. en 15 minutes de temps. Nous avons donc dans les trois diagrammes qui précèdent l'injection progressive de faibles doses croissantes, l'injection rapide d'une dose moyenne et, enfin, l'injection rapide d'une grande quantité de solution. L'intérêt du diagramme C réside surtout dans l'apparition de l'œdème pulmonaire qui se traduit par des modifications de la pression sanguine et du pouls, intéressantes à étudier. Notons pour le moment, la chute de pression considérable qui précède une série de modifications : élévation de pression, ralentissement du pouls, c'est-à-dire des symptômes semblables à ceux de l'asphyxie ordinaire.

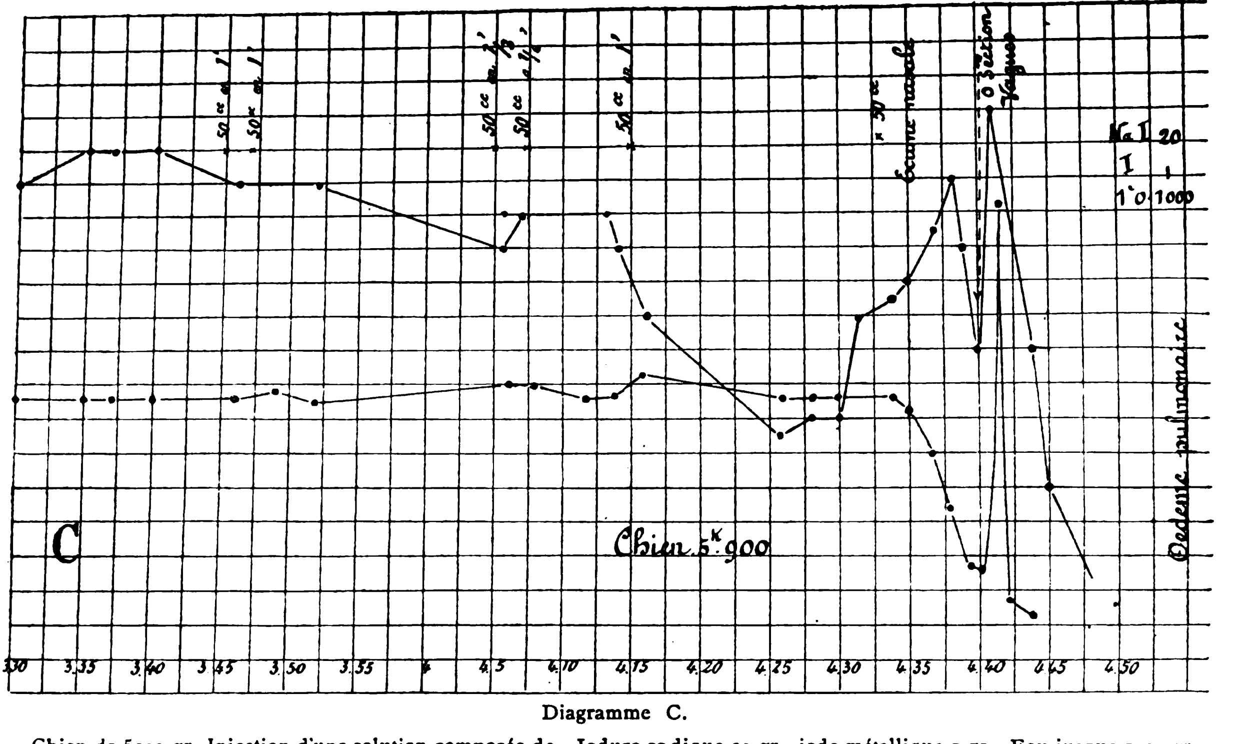


Diagramme C.

Chien de 5900 gr. Injection d'une solution composée de : Iodure sodique 20 gr., iode métallique 1 gr., Eau jusque 1000 gr. Mort par œdème pulmonaire.

On a omis sur ce diagramme d'indiquer 8 injections de 50 cc. chacune, faites à 3.31 h., 3.32 h., 3.34 h., 3,36 h., 3.39 h., 3.41 h., 3.42 h., 3.44 et qui n'ont guère modifié la pression sanguine.

Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

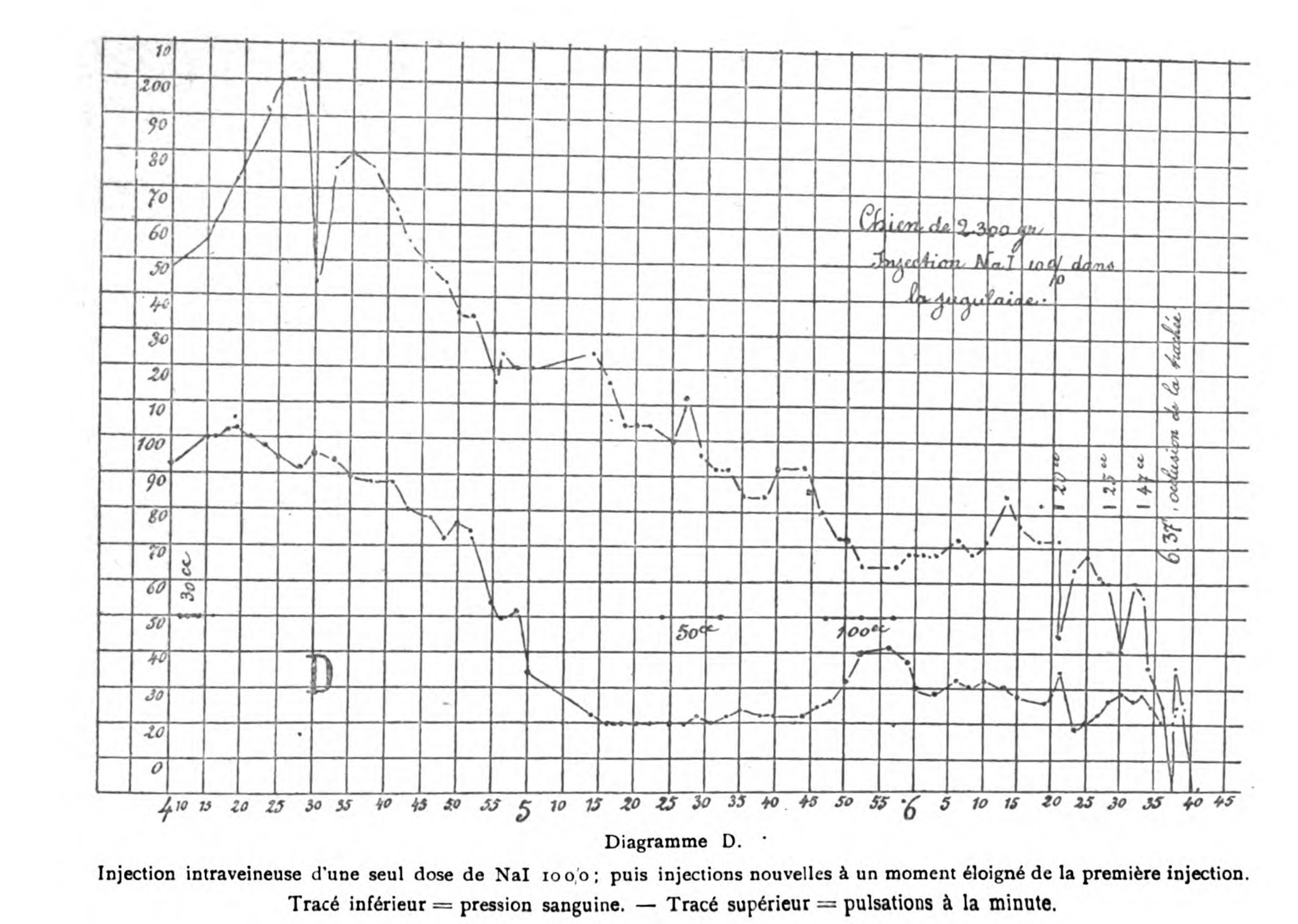


Diagramme D.

Injection intraveineuse d'une seul dose de NaI 10 0/0; puis injections nouvelles à un moment éloigné de la première injection.

Tracé inférieur = pression sanguine. — Tracé supérieur = pulsations à la minute.

Dans ce diagramme *D* nous résumons l'expérience faite sur un chien auquel nous injectons en une fois une dose d'iodure de sodium pas trop considérable, afin d'éliminer, dans la mesure du possible, l'influence de la quantité relativement grande du dissolvant, ainsi que nous avons pu nous en convaincre par les expériences précédentes. — Le chien pesait 2 k. 300, il a reçu 30 grammes d'une solution d'iodure sodique à 10 o/o, c'est-à-dire un peu plus d'un gramme par kilogr. d'animal. La pression s'élève en 6', sous l'influence de cette injection, de 94 millim. à 102 millim. Mais cette élévation ne dure pas; elle fait place à une chute progressive qui amène la pression au chiffre très faible de 20 millim. et cela, 27 minutes après l'injection. Cette baisse de pression est accompagnée d'une diminution de fréquence du pouls. Mais cette diminution n'a guère l'importance de la diminution de pression; de 148 qu'il atteignait primitivement, le pouls tombe à 116. On ne peut pas dire, par conséquent, qu'il y ait un parallélisme entre la fréquence du pouls et la pression sanguine, et l'on ne peut attribuer la baisse de pression non plus à une moindre énergie des pulsations. Il suffit pour se convaincre qu'il en est bien ainsi, de jeter un coup d'œil sur les tracés 13 et 14.

Nous voyons par les tracés 13 et 14 que l'énergie des pulsations cardiaques à 4 h. 52, alors que la pression n'est plus qu'à 71 millim. est la même que dans le tracé pris sur le chien normal. A 5 h. 18 il est vrai, au moment du minimum de pression, les pulsations paraissent un peu moins énergiques. Mais on doit se demander si ce n'est pas là une apparence également et si, au lieu d'un affaiblissement de l'action du myocarde, il ne faudrait pas rapporter le phénomène à un autre facteur, tel par exemple que la déplétion du système vasculaire sous l'influence de transsudations. Nous croyons trouver la preuve qu'il en est bien ainsi dans le fait qu'une injection de 150 cc. de la solution suffit pour relever la pression à 82 millim.

Et il faut admettre du même coup notre manière de voir en ce qui concerne l'influence nulle du cœur sur la baisse de pression, sinon l'introduction de nouvelles quantités beaucoup plus considérables de sels devrait avoir pour conséquence une chute notable et non un relèvement de la pression sanguine. — Plus tard, des injections de 20 à 25 cc., alors même que la pression est devenue très basse, suffisent pour la relever, modérément il est vrai.

Il résulte donc en définitive des observations qui précèdent que la baisse de pression consécutive aux injections intraveineuses d'iodure sodique simple ou d'iodure ioduré, n'est pas le fait d'une diminution

d'énergie du cœur ni, semble-t-il, celui d'une vaso-dilatation. Les motifs qui nous font rejeter cette dernière influence sont les suivants : une

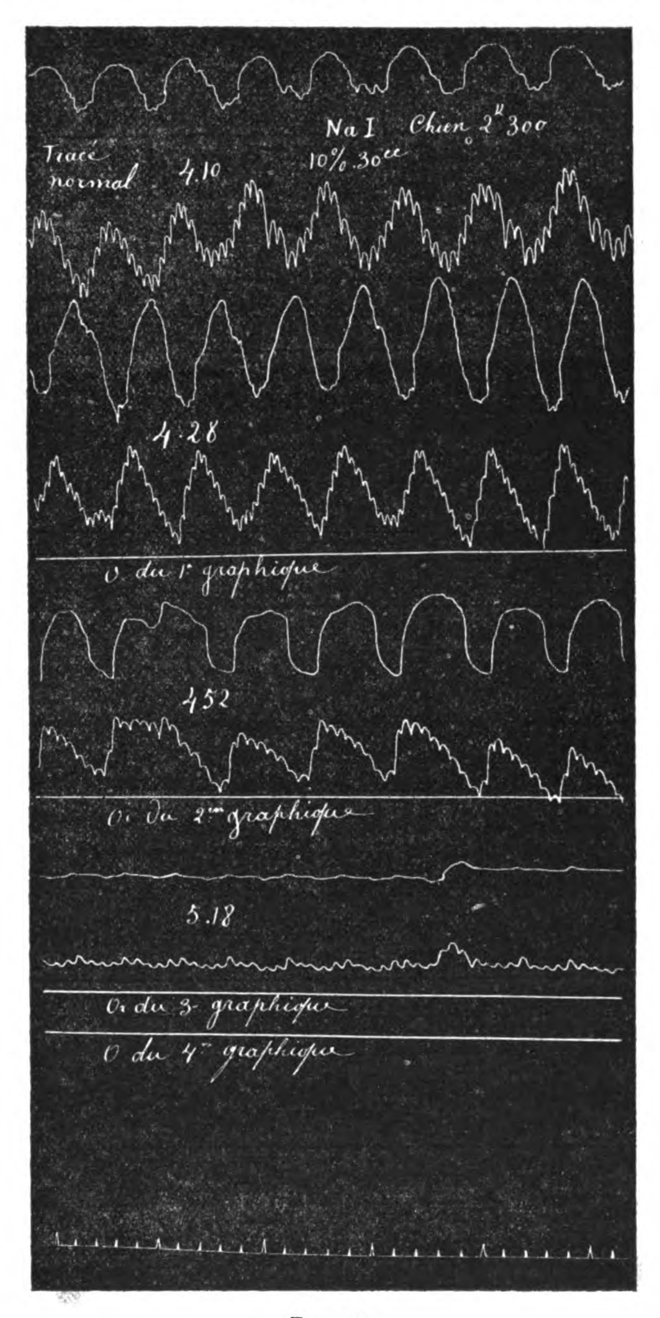


Fig. 13.

Tracé pris sur le chien du diagramme D. Énergie des pulsations cardiaques varie peu malgré la baisse excessive de la pression sanguine.

incision pratiquée au moment de la chute de pression sous l'oreille d'un chien auquel on a injecté de l'iodure, saigne beaucoup moins qu'une incision faite sur le même chien avant l'expérience. Il est nécessaire même d'attendre assez longtemps avant de pouvoir recueillir la goutte de sang nécessaire pour faire la numération des globules rouges au moyen de l'appareil de ZEISS. C'est là un fait incompatible avec une vaso-dilatation. — Cette chute de pression n'est d'ailleurs pas constante.

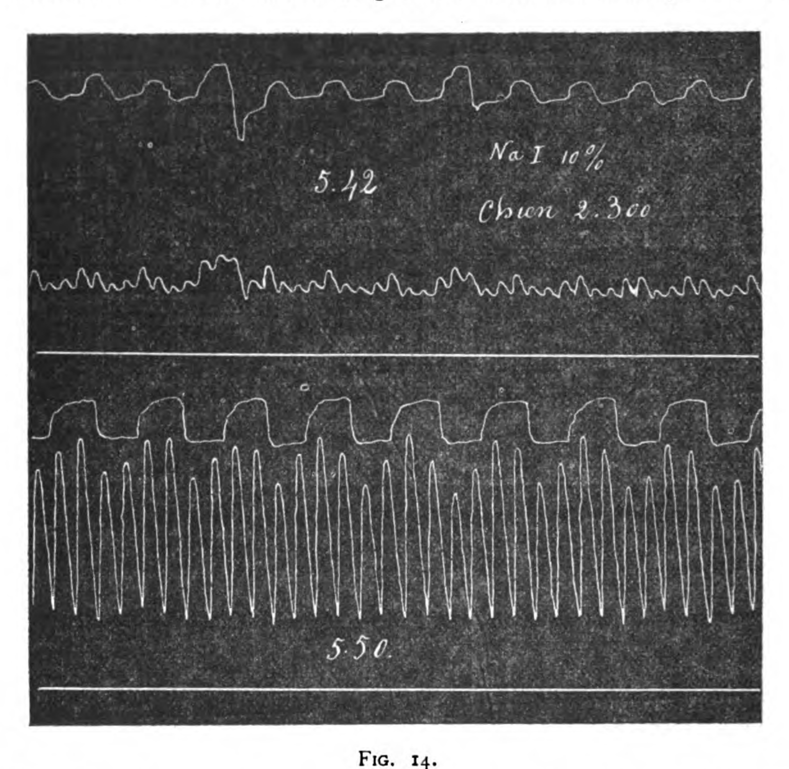


FIG. 14.

Même chien que pour la figure précédente. Relèvement du pouls par les injections.

Il arrive assez souvent qu'elle ne se produise pas ou qu'elle soit passagère, ainsi que BOEHM, PREVOST et BINET et nous-mêmes avons pu l'observer. Elle est parfois (diagramme *B*) suivie d'une augmentation consécutive sans que l'on puisse invoquer cependant l'injection de nouvelles quantités de liquide dont la masse interviendrait pour arrêter la baisse de pression. D'autre part, dans ce même diagramme *B*, l'injection rapide de 570 cc. dans l'espace d'une heure et quart n'exerce aucune nfluence sur la pression sanguin e.

On pourrait vouloir rapprocher ce fait de l'hypothèse d'une vaso-dilatation, mais celle-ci devrait atteindre un degré tel que ce système

circulatoire devrait pouvoir contenir le double du sang normal. — Le graphique ci-dessous, pris chez un lapin auquel on a administré l'iodure de sodium ioduré en injection intra-veineuse et qui est mort d'œdème pulmonaire, montre encore la faible influence de ces injections de liquide sur un animal dont la pression n'est pas encore fortement descendue.

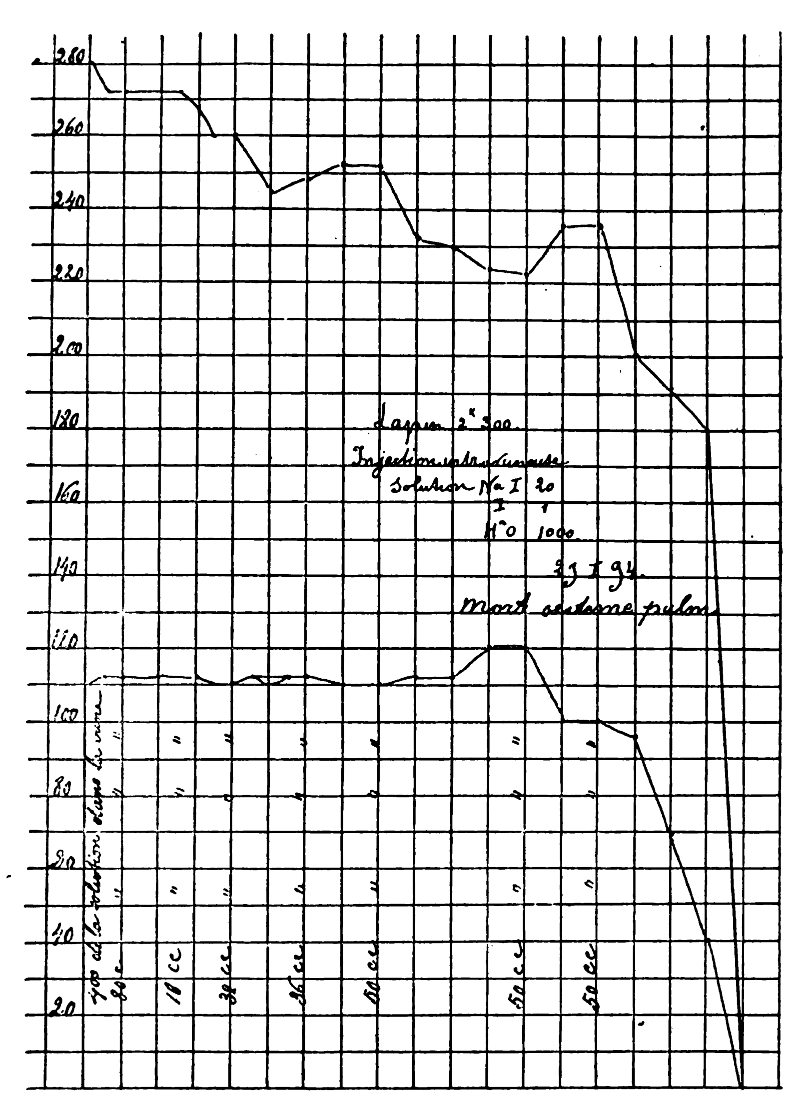


Diagramme D'

de l'expérience faite sur un lapin de 2300 gr. au moyen d'une solution d'iodure de sodium ioduré.

Ligne supérieure = pulsations à la minute. — Ligne inférieure = pression sanguine.

L'idée d'une transsudation de la partie liquide du sang sous l'influence des iodures s'impose. — Comme nous l'avons déjà dit plus haut, l'influence exercée sur la pression sanguine très basse par les injections de liquide, l'action d'une incision de la peau à ce moment, sont des preuves qui viennent confirmer cette manière de voir. Mais une preuve plus éclatante encore de l'exactitude de cette manière de voir, c'est l'augmentation considérable du nombre des globules rouges, malgré l'injection d'une quantité considérable de liquide. Le chiffre des globules monte dans la proportion de 6000000 à 9000000 par millimètre cube. Et dans un cas cette augmentation s'observait, bien qu'il n'y eût pas de chute de pression, ce qui indique bien la transsudation en même temps qu'une vaso-constriction, constatée, comme nous l'avons dit plus haut, par l'absence de sang ou sa grande diminution dans une plaie récente. Cette vaso-constriction explique l'élévation signalée dans le diagramme *B* comme la transsudation explique la chute consécutive. — Ces phénomènes permettent encore de comprendre que les auteurs qui se sont occupés de cette question ont obtenu des résultats si différents. On conçoit notamment que certains d'entre eux ne signalent aucune modification de la pression, ce que G. SÉE attribue à ce que l'observation n'est pas continuée assez longtemps. Cette transsudation se traduit non seulement par la diurèse, mais encore par la transsudation dans les cavités séreuses, par l'œdème pulmonaire et, comme nous l'avons observé dans certains cas, par de l'œdème étendu du tissu cellulaire sous-cutané. — Tous ces phénomènes s'observent aussi bien chez l'homme que chez l'animal et parfois même à un degré excessif sans qu'il faille accuser autre chose que le médicament, puisque l'on n'a employé que de faibles quantités de liquide.

En résumé donc, la chute de pression qui s'observe après l'injection intraveineuse d'iodure sodique est due à une diminution de la masse liquide du sang. L'effet de cette transsudation peut être masqué par une vaso-constriction qui peut dépasser le but et produire une élévation de pression.

ELOY, qui a constaté la baisse de pression sous l'influence des iodures ne l'a pas observée à la suite d'expériences comparatives faites avec le carbonate de potasse, ce qui peut s'expliquer par le fait que le carbonate de potassium est infiniment moins diffusible que les composés halogènes de ce métal et de plus qu'il a fait des injections dans le tissu cellulaire sous-cutané.

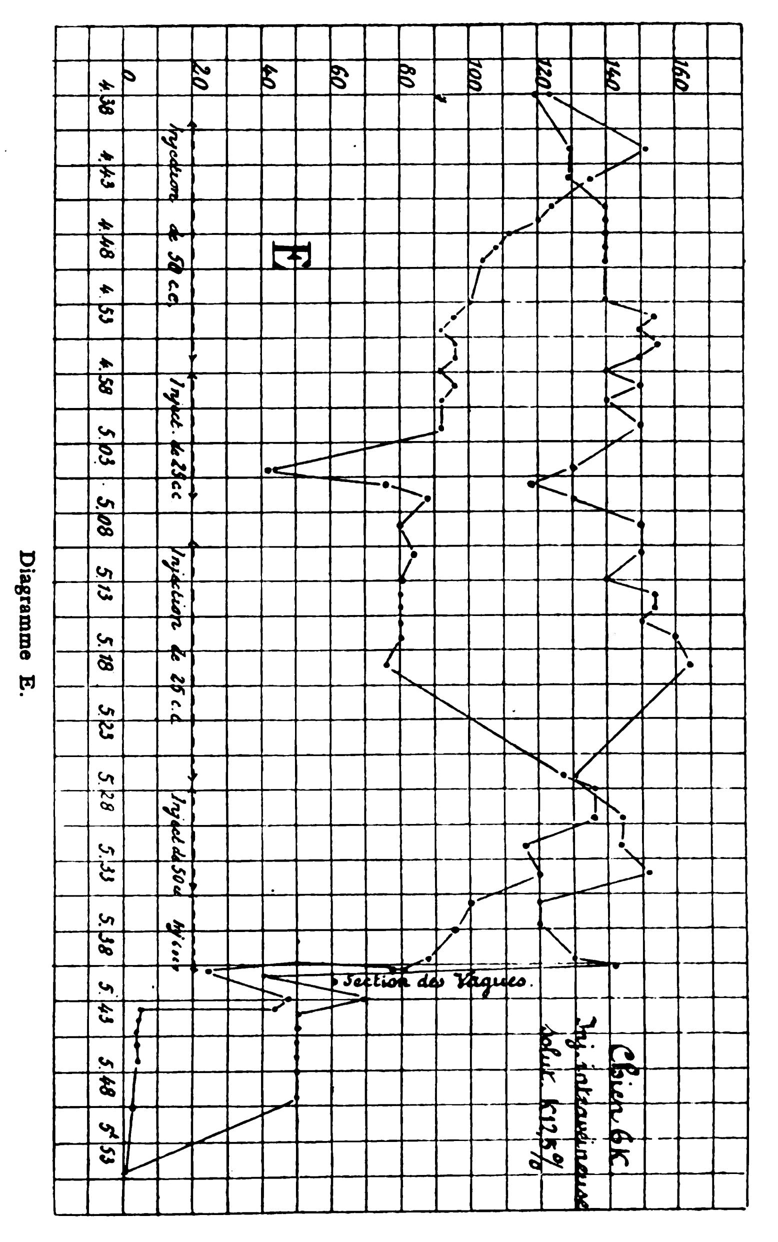


Diagramme E.

Chien 6 kilogr. Iodure de potassium : 2 1/2 0/0.

Tracé supérieur = pulsations à la minute. — Tracé inférieur = pression sanguine.

Si nous étudions maintenant les effets des autres iodures sur la circulation sanguine, nous devons nous attendre, a priori, à rencontrer, à côté des effets de l'iodure sodique auquel la plupart donnent naissance en vertu de réactions chimiques simples, nous devons, disons-nous, nous attendre à des phénomènes imputables à la nature du métal qui entre dans la composition de l'iodure.

L'action de l'iodure de potassium, par exemple, est la même à faibles doses que celle de l'iodure sodique; mais il était intéressant d'étudier l'action de doses fortes afin de se rendre compte de l'action spéciale du potassium.

Le diagramme *E* résume l'une des expériences faites avec l'iodure en solution modérément concentrée.

Une première injection de 50 cc. d'iodure de potassium à 2 1/2 0/0 fait monter la pression, par à coups, de 120 mm. à 154 mm., en même temps que le pouls, après une phase très courte d'accélération (152 au lieu de 120), tombe de 124 à 92. Une nouvelle injection poussée un peu trop rapidement, fait tomber la pression à 118 mm. et le pouls à 42. Il s'agit bien ici d'une action particulière du potassium arrivant en trop grande masse dans le cœur; car, dès que le liquide est poussé moins rapidement, le pouls et la pression se relèvent, et une nouvelle injection de 25 cc. faite très lentement, amène une hausse de pression pouvant atteindre 164 mm., le pouls demeurant cependant rare (76). Si l'on continue l'injection, deux phases intéressantes se produisent : d'une part la chute de pression qui, à la fin, n'atteint plus que 130 mm.; d'autre part, et simultanément, une augmentation de fréquence du pouls qui, à la fin de l'injection, est à 126. — Cette augmentation de la fréquence du pouls fait rapidement place à un ralentissement progressif, lequel doit être attribué à une action du potassium lui-même sur le cœur, puisque la section des vagues n'a qu'un effet insignifiant et que la mort ne tarde pas à survenir avec un ralentissement progressif des pulsations, le cœur étant finalement excité uniquement par la respiration ainsi que le montrent les figures suivantes.

MICKWITZ (Dorpat, Dissertation, 1874) a vu les sels de potassium à petites doses déterminer d'abord une légère diminution de pression et un ralentissement du pouls, puis une accélération du pouls et une élévation de pression, et enfin, immédiatement après, un ralentissement du pouls et un abaissement de pression. GERMAIN SÉE a, de son côté (loc. cit., p. 94), insisté sur l'action ralentissante exercée par les sels de potassium sur le cœur.

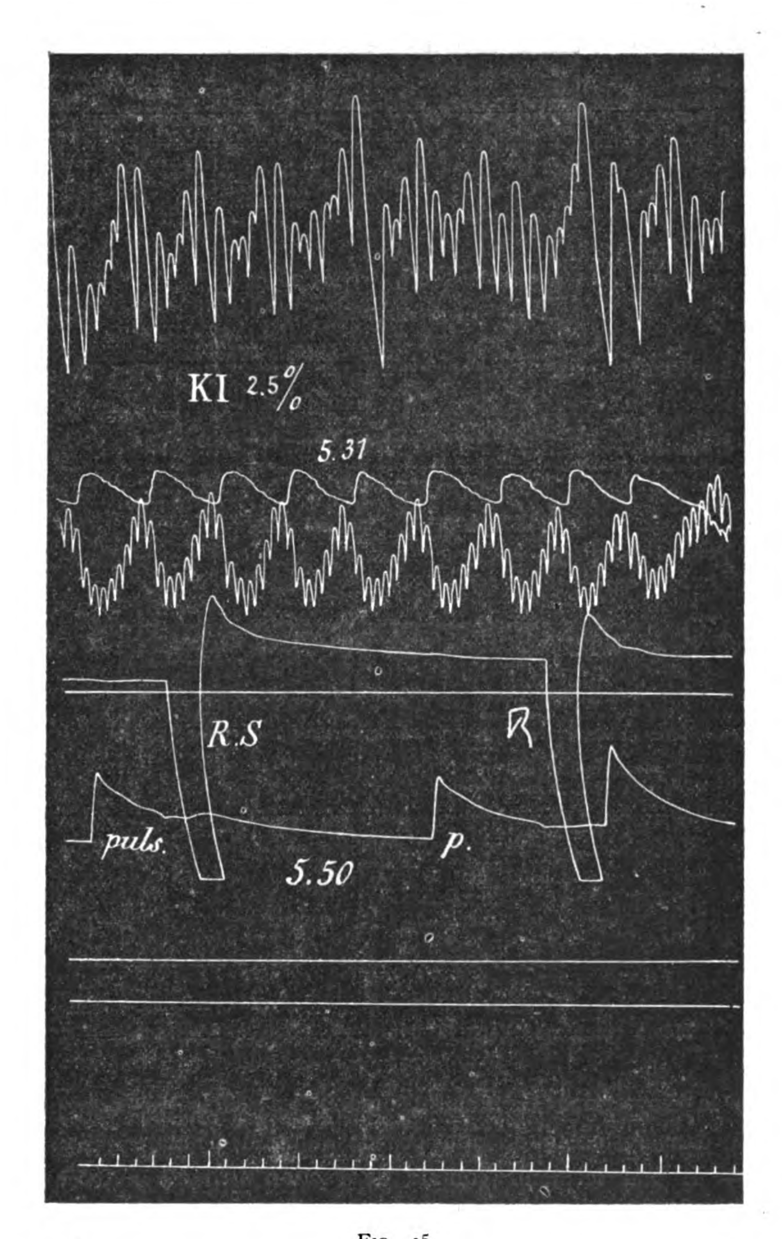


Fig. 15.

Modifications des pulsations sous l'influence du potassium.
(Voir le diagramme E pour les heures.)

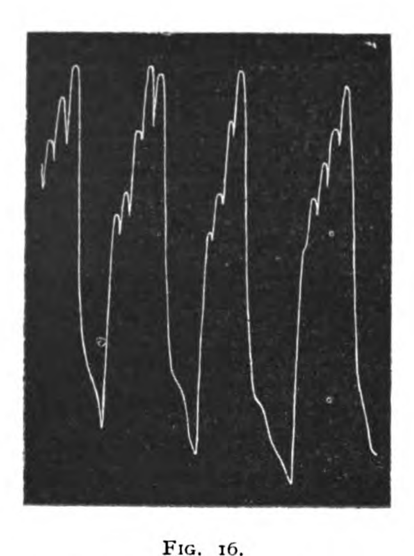


FIG. 16.

Chien du même diagramme E.
Pouls à 5.5 h. La respiration n'est pas modifiée à ce moment.

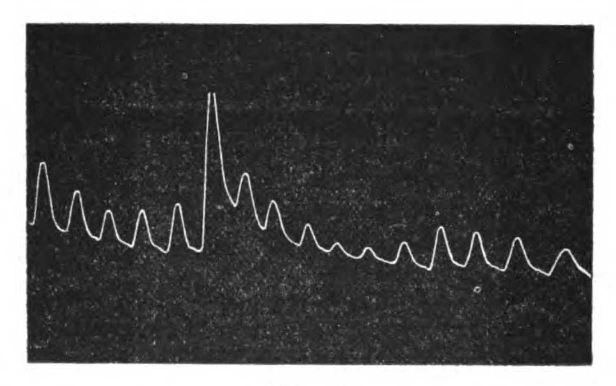


FIG. 17.
Même chien que dans la figure 16. Pouls à 5.44.45 h.

Dans le diagramme G nous résumons les effets produits par l'introduction dans l'estomac de 200 cc. de solution d'iodure potassique à 10 o/o. — Il faut ici tenir compte de l'action irritante exercée par la solution sur les parois de l'estomac. C'est là la cause principale, et peut être même la seule cause des phénomènes observés. — La pression sanguine et le pouls suivent des marches absolument opposées, comme cela à lieu dans le choc vulgaire. Il suffit de comparer le diagramme précédent avec le diagramme H qui traduit les effets du choc traumatique chez le chien.

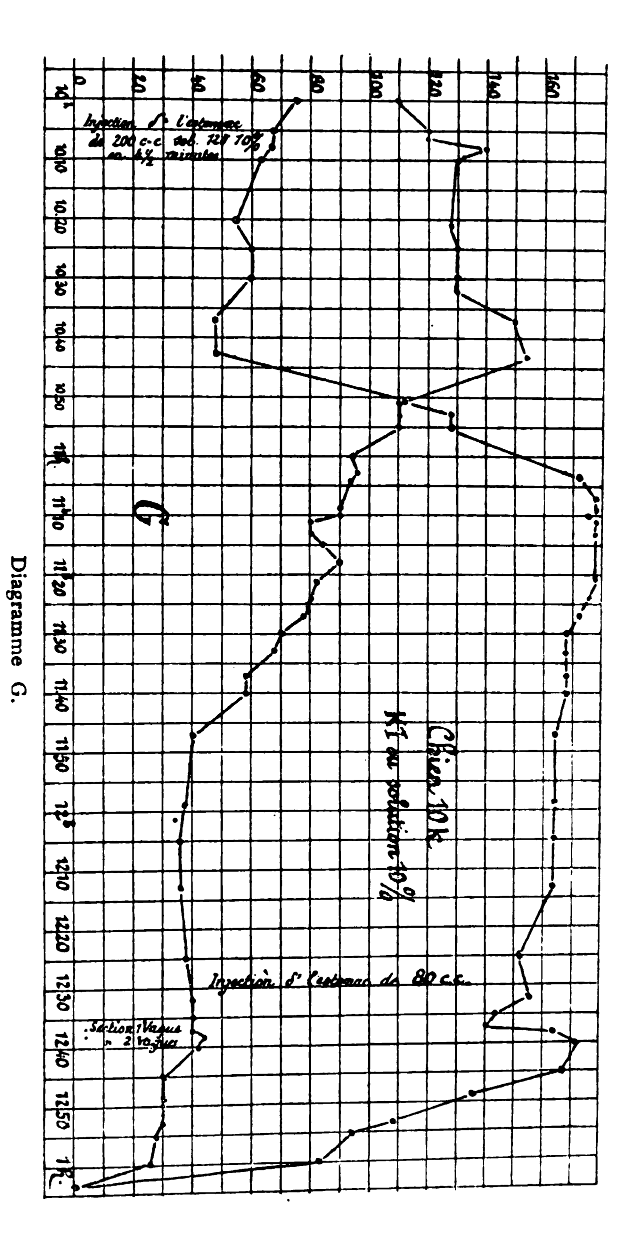


Diagramme G.

Injection stomacale de 200 cc. d'une solution d'iodure de potassium à 10 0/0.
Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

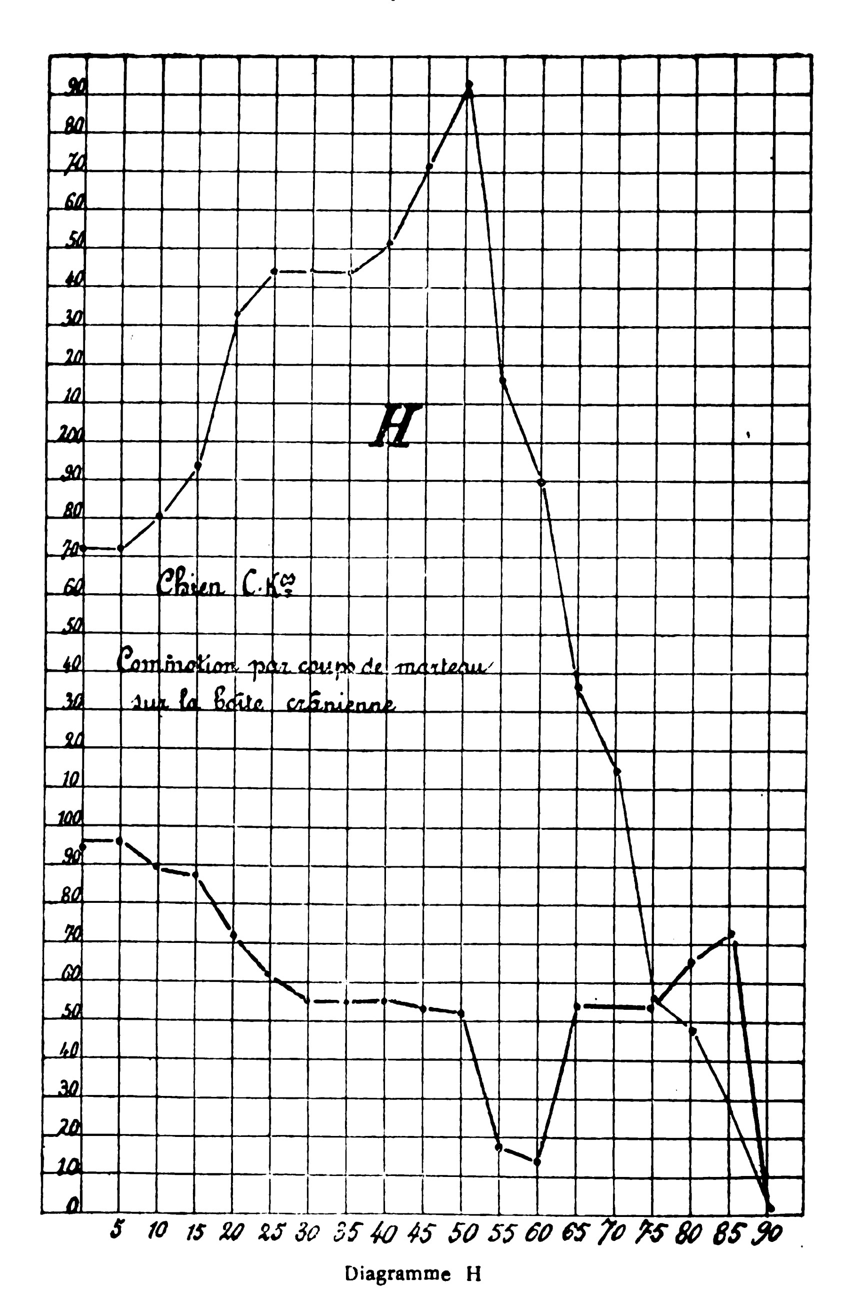


Diagramme H
du choc traumatique (coups sur le crâne) chez un chien de 6 kilogrammes.
Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

Dans l'un comme dans l'autre cas, les symptômes sont la conséquence d'une irritation primitive des centres vaso-moteurs et du pneumogastrique à laquelle succède plus ou moins rapidement une dépression d'abord, une paralysie ensuite de ces mêmes centres. — C'est cette ap-

parition plus tardive des phénomènes de paralysie de ces centres qui permet d'expliquer la différence des deux diagrammes. Nous ne pourrons dans le cas qui nous occupe, nous attendre à observer les effets d'une intoxication potassique proprement dite. Il faut, en effet (Nothnagel et Rossbach), injecter 3 gr. de chlorure de potassium dans l'estomac pour tuer un lapin d'un kilogr. — Chez un chien de 10 kilogr. comme celui qui nous a servi dans notre expérience, il faudrait 30 gr. de chlorure de potassium et la dose de l'iodure de potassium serait plus élevée encore en raison du poids atomique plus considérable de l'iode. Il faut donc, dans ce cas, pour expliquer la mort, tenir compte d'un autre facteur; ce facteur, c'est le degré de concentration de la solution. Les effets irritants qu'elle a déterminés sont d'ailleurs démontrés, non seulement par les modifications circulatoires que traduit le diagramme C, mais aussi par les lésions inflammatoires intenses de l'estomac constatées à l'autopsie. En résumé, la mort dans ce cas est amenée par le même mécanisme que dans toutes les gastrites toxiques suraiguës; elle est le résultat du choc nerveux dont nous avons signalé brièvement le mécanisme. Si, au liéu de solutions concentrées, nous employons des solutions moins étendues et des doses moins considérables, nous n'obtenons pas, comme on pourrait s'y attendre, les effets combinés ou successifs du potassium et de l'iode. Le potassium passe trop lentement de l'estomac dans le sang en comparaison de la rapidité de son élimination par les urines, pour que l'on puisse percevoir ses effets sur la circulation. C'est d'ailleurs un fait que d'autres auteurs ont signalé avant nous et que l'on peut vérifier par l'expérimentation directe. — Les deux graphiques 18 et 19 sont, à ce sujet fort intéressants. Ils sont pris tous deux chez un lapin; le premier chez l'animal normal, le second chez le même animal, deux heures plus tard, après qu'il avait reçu 1 gr. d'iodure de potassium par voie gastrique. On voit par la comparaison des figures qui suivent que la pression sanguine ne s'est pas modifiée. On avait pris la précaution d'empêcher le refroidissement de l'animal en expérience. Disons dès maintenant que nous ne voulons nullement conclure de cette expérience à l'inefficacité de faibles doses d'iodure en ingestion stomacale sur la circulation sanguine. C'est là un point sur lequel nous reviendrons plus loin.

Nous n'avons pas, pour notre part, cherché à résoudre la question de l'influence de l'iodure de potassium administré pendant un certain temps par la voie gastrique. C'est là un point difficile à étudier dans un laboratoire et dont la solution appartient peut-être exclusivement à la clinique. Les tentatives de Prevost et Binet sont d'ailleurs peu

encourageantes. Il faut tenir compte dans de semblables recherches de l'influence très grande de certains facteurs sur la pression sanguine qu'ils modifient sans que le médicament employé intervienne pour la moindre part dans ces changements. — La suppuration des plaies si difficile à éviter chez les animaux de laboratoire, la répétition d'un traumatisme considérable, sont des raisons suffisantes à elles seules pour faire rejeter

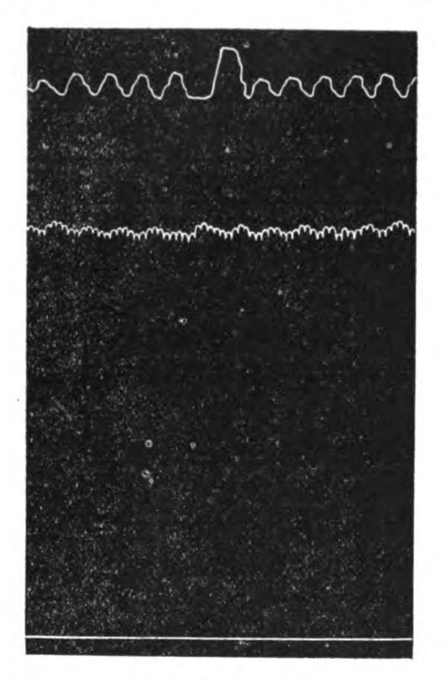


FIG. 18.
Tracé normal chez un lapin.

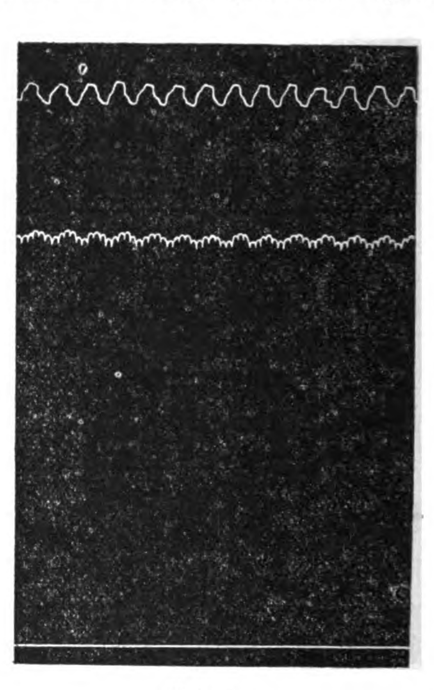


FIG. 19.
Tracé normal chez le même lapin après ingestion de 1 gr. d'iodure potassique.

de semblables études. — Les conclusions à tirer des expériences faites sur l'homme sont également sujettes à beaucoup d'interprétations erronées. Il est certain que les déductions à tirer d'observations un peu prolongées ont, contre elles, les modifications de l'état général résultant de l'amélioration de la maladie qui a nécessité l'emploi de l'iodure. — Il est certain, par exemple, que chez un syphilitique la pression sanguine peut se relever sous l'influence des iodures, sans que l'on soit autorisé à conclure à un effet direct de ceux-ci sur la circulation. Des raisons analogues interviennent dans d'autres cas de maladie où l'iode a dû agir d'une façon chronique.

L'influence incontestable de l'élément métallique des iodures ressortira mieux encore qu'avec l'iodure de potassium de l'étude des autres iodures.

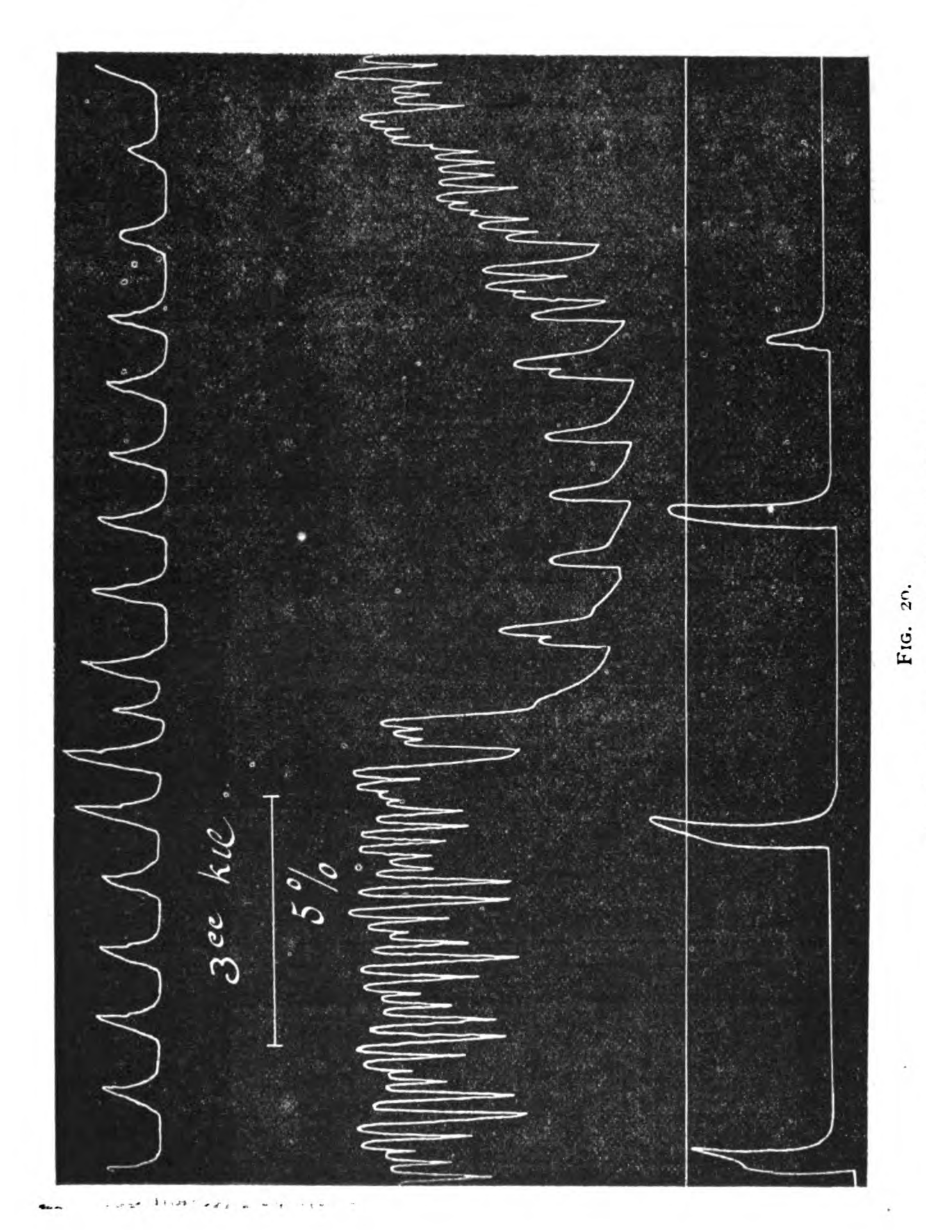


Fig. 29.
Action du chlorure de potassium sur le cœur.

La figure 20 montre la grande influence du chlorure potassique sur le cœur et la mort de celui-ci bien avant l'arrêt de la respiration. — L'influence relativement faible exercée par l'iodure de potassium même en injection intraveineuse tient d'une part à l'élimination et aussi vraisemblablement à la lenteur des transformations qui s'effectuent dans l'organisme pour donner naissance à du chlorure de potassium et à de l'iodure sodique. Il y a là matière à d'intéressantes recherches, mais elles ne doivent pas nous arrêter actuellement. — Revenons aux iodures.

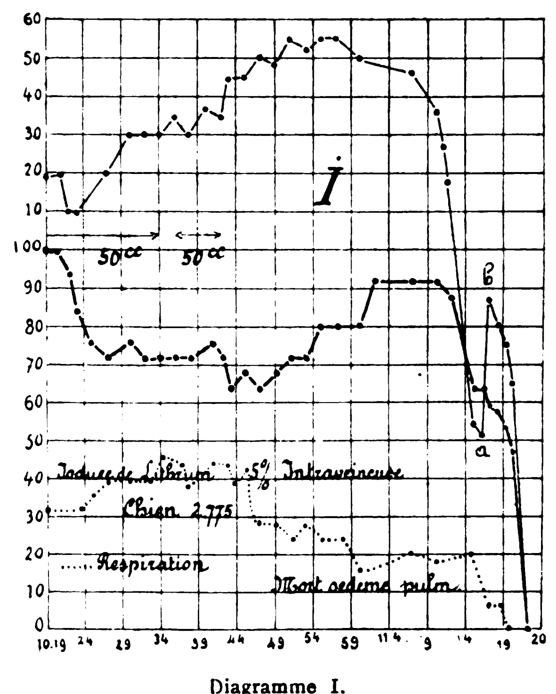


Diagramme I.

Iodure de lithium.

Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

Le diagramme *I* résume l'une des expériences faites au moyen de l'iodure de lithium. La solution à 5 o/o est injectée dans le système circulatoire à la dose de 100 cc. A la suite de cette injection on observe les faits suivants :

Immédiatement apres l'injection, et même pendant l'injection des 50 premiers centim. cubes, on observe une élévation de pression qui se continue et s'accentue après une seconde injection pour arriver à son maximum 15 minutes après la fin de cette dernière. En même temps que la pression s'élève, le pouls diminue de fréquence; il descend de 100 à 64 par minute. A ce moment, les pulsations sont amples. Cette ra-

reté relative et cette amplitude du pouls ont été décrites déjà par HUSEMANN (*Handbuch d. Artzneimittellehre*), qui les a rapportées à une irritation du nerf vague et qui semble croire que cette irritation est une action spécifique du lithium.

Cependant l'étude du diagramme I nous montre que cette excitation incontestable du vague n'est pas le seul phénomène intéressant. — — L'augmentation de pression sanguine, qui accompagne le ralentissement du pouls, témoigne d'une excitation synergique du centre vasomoteur. On doit même se demander laquelle de ces deux irritations est primitive. Ce n'est pas ici le moment de discuter cette question. Mais, si l'excitation du bulbe par le lithium est incontestable, ce dont témoignent et l'accélération du pouls consécutive au ralentissement et la chute de pression consécutive à l'élévation et le ralentissement de la respiration succédant à une période d'accélération, il est certain, d'autre part que la terminaison fatale ne survient pas uniquement par ce mécanisme. Il est probable qu'après un certain temps le cœur est lui même atteint dans ses parties essentielles, et que c'est à ce fait qu'il faut rapporter la chute rapide de la respiration et du pouls qui termine l'intoxication. La section des vagues est, au moment du ralentissement final, sans action sur le pouls (diagramme J). Nous reviendrons plus loin sur ce fait. Disons en passant que le centre respiratoire est paralysé avant le centre vaso-moteur, puisque ce dernier est encore excitable par le commencement d'asphyxie qui accompagne le début de l'œdème pulmonaire. (Voir *a*, *b*, diagramme I)

Dans le diagramme suivant nous avons, à dessein, donné au chien une forte dose de morphine laquelle, d'après ce que nous savons à présent du lithium, doit renforcer, partiellement du moins, les effets de ce dernier. — (HUSEMANN a admis l'antagonisme du lithium et de l'atropine analogue à l'antagonisme de la morphine et de l'atropine.) Nous voyons, dans la figure 21 que le pouls est déjà ralenti par la morphine au point que, chez un chien de 9 kilogr., il n'y a plus que 41 pulsations à la minute. Aussi l'excitation du nerf pneumogastrique ne se traduit-elle plus que par un ralentissement insignifiant du pouls. Mais, d'autre part, la morphine n'a guère d'influence sur le centre vaso-moteur. (On discute, en effet, sur l'existence ou la non-existence d'une légère élévation de pression au début de l'action de la morphine. Cet effet n'est, d'ailleurs, observé qu'exceptionnellement.) Quoi qu'il en soit, nous voyons dans le diagramme J, la courbe de pression suivre une marche identique à celle du diagramme I. On voit, par ces faits, l'indépendance de l'excitation du centre vaso-moteur et de l'excitation du nerf vague. Cette indépendance

ressort également de l'étude des deux diagrammes précédents. Dans l'un et dans l'autre l'accélération du pouls, qui témoigne d'une parésie du pneumo-gastrique, précède d'au moins 10 minutes l'abaissement de pression consécutif à la parésie du centre vaso-moteur.

Jusqu'à présent dans les tracés et diagrammes obtenus par l'étude de l'iodure de lithium, les effets que nous avons signalés sont surtout imputables au métal, et l'on ne voit, à première vue, rien qui puisse

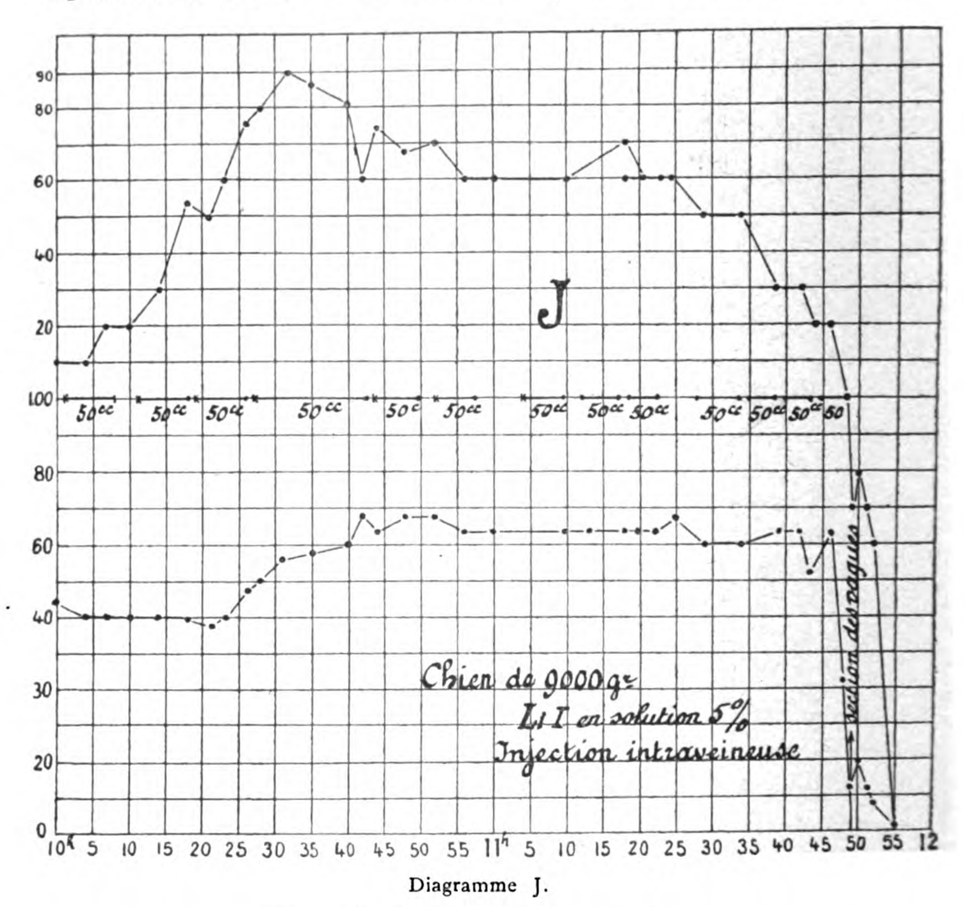


Diagramme J.

Iodure de lithium à 5 o/o dans les veines.

Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

être attribué à l'iode. Mais un examen plus approfondi montre qu'une telle conclusion serait prématurée et qu'en réalité les effets de l'iode, observés à propos de l'étude de l'iodure sodique, s'exercent également avec l'iodure de lithium. La mort paraissait imminente, ainsi que nous l'avons vu, chez l'animal auquel on avait administré de l'iodure sodique quand l'injection de nouvelles quantités de liquide est intervenue pour relever passagèrement

la pression et le pouls et la vie a été prolongée d'une heure et demie; les modifications imprimées au pouls sont excessivement considérables, ainsi que le montrent les figures relatives à ces expériences. Dans l'expérience

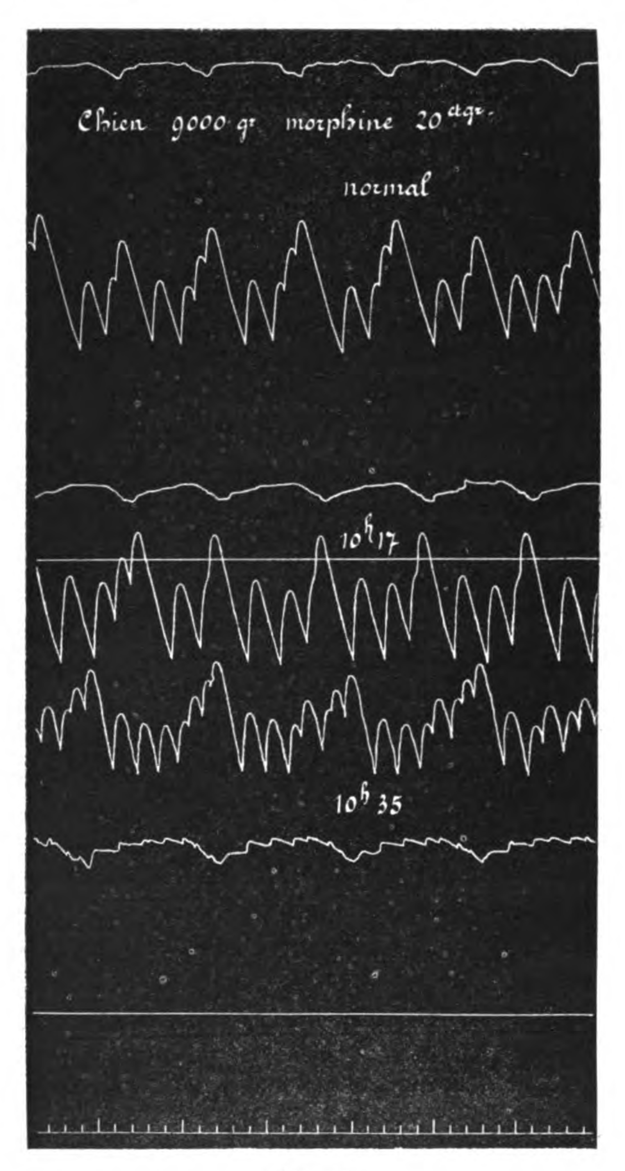


FIG. 21.

dont les résultats sont consignés en J, la pression est maintenue élevée par une injection continue de liquide et l'animal reste en vie, malgré l'introduction de nouvelles quantités de substance, bien plus longtemps

que celui n'ayant reçu qu'une injection de 100 cc. C'est-à-dire que, chez ce dernier (diagramme I), la chute de pression due à l'action de l'iode combine ses effets à l'influence particulière du métal sur le cœur pour amener la mort plus rapide, indépendamment, dans ce cas, de l'œdème pulmonaire qui apparaît avec une dose faible et non avec une dose forte agissant cependant plus longtemps. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point extrêmement intéressant. — L'injection de la solution lithinée en grande quantité laisse donc le lithium agir seul pour amener la mort et l'effet propre de l'iode est masqué soit par le liquide injecté, soit aussi par la concentration de la solution, par un mécanisme sur lequel nous aurons à insister par la suite. — On voit, par l'exemple précédent, combien il est prématuré d'interpréter une hausse ou une baisse de pression par des phénomènes correspondants de vaso-dilatation ou de vaso-constriction. L'étude attentive des diagrammes et des tracés prouve que les phénomènes n'ont pas cette simplicité, et dans l'action du sel que nous étudions nous devons distinguer : 1° une action sur les centres du pneumogastrique et des vaso-moteurs; 2° des phénomènes d'exsudation qui sont vraisemblablement des phénomènes de véritable sécrétion vasculaire active; 3° une action particulière sur le cœur; 4° peut-être des phénomènes d'absorption de liquide dans les vaisseaux sanguins, phénomènes opposés à l'exsudation dont il combattent vraisemblablement les effets.

Les phénomènes de vaso-constriction ne doivent pas être considérés, disons-le dès maintenant, comme exerçant une influence prépondérante sur la baisse de pression finale observée, par exemple, dans le diagramme I. On voit en étudiant le protocole de cette expérience que le centre respiratoire est encore très actif (20 R.) à un moment où la pression est tombée à 5; or, le centre vaso-moteur est beaucoup plus résistant que le centre respiratoire (c'est là un fait d'expérience). Dès lors cette chute considérable de pression ne reconnaissant comme cause ni la paralysie complète du centre vaso-moteur, ni, nous l'avons vu ailleurs, la paralysie cardiaque, nous devons nécessairement l'attribuer en majeure partie à la transsudation. — Les effets de celle-ci, masqués jusqu'au dernier moment, peut-on dire, par une vaso-constriction active, se manifestent rapidement lors de la parésie du centre vaso-moteur, en sorte que les effets condensés pendant tout le cours de l'expérience apparaissent en un instant. Ce qui légitime cette manière de voir c'est que l'asphyxie commençante due à l'œdème, en excitant une dernière fois le centre vaso-moteur, fait remonter assez vite la pression à la moitié de la hauteur primitive.

Étudions maintenant l'iodure ammonique. Nous voyons, dans le diagramme suivant (K) le résultat d'une expérience faite sur un chien de 8500 gr. — Une première injection de 50 cc. d'une solution à 5 o/o a pour effet d'abaisser la pression de 105 mm. à 90 mm., en même

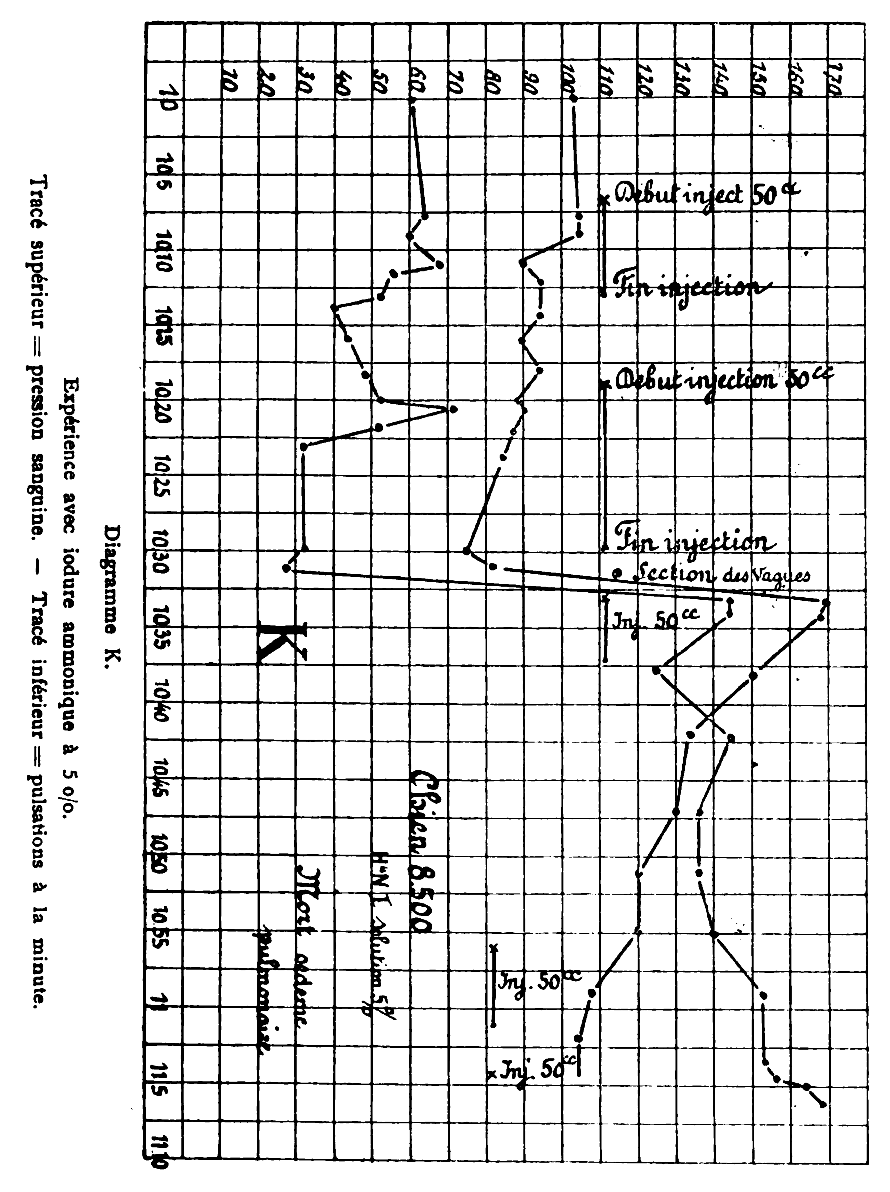


Diagramme K.

Expérience avec iodure ammonique à 5 o/o.

Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

temps que le pouls tombe de 60 à 40. Les pulsations toutefois ne tardent pas à augmenter de fréquence, sans que la pression se relève cependant. Une nouvelle injection de 50 cc. produit les mêmes effets;

la première tombe à 75 mm. et le pouls à 32. La section des vagues à ce moment a pour effet une accélération considérable du pouls (144) et une grande élévation de la pression sanguine qui atteint 170 mm.

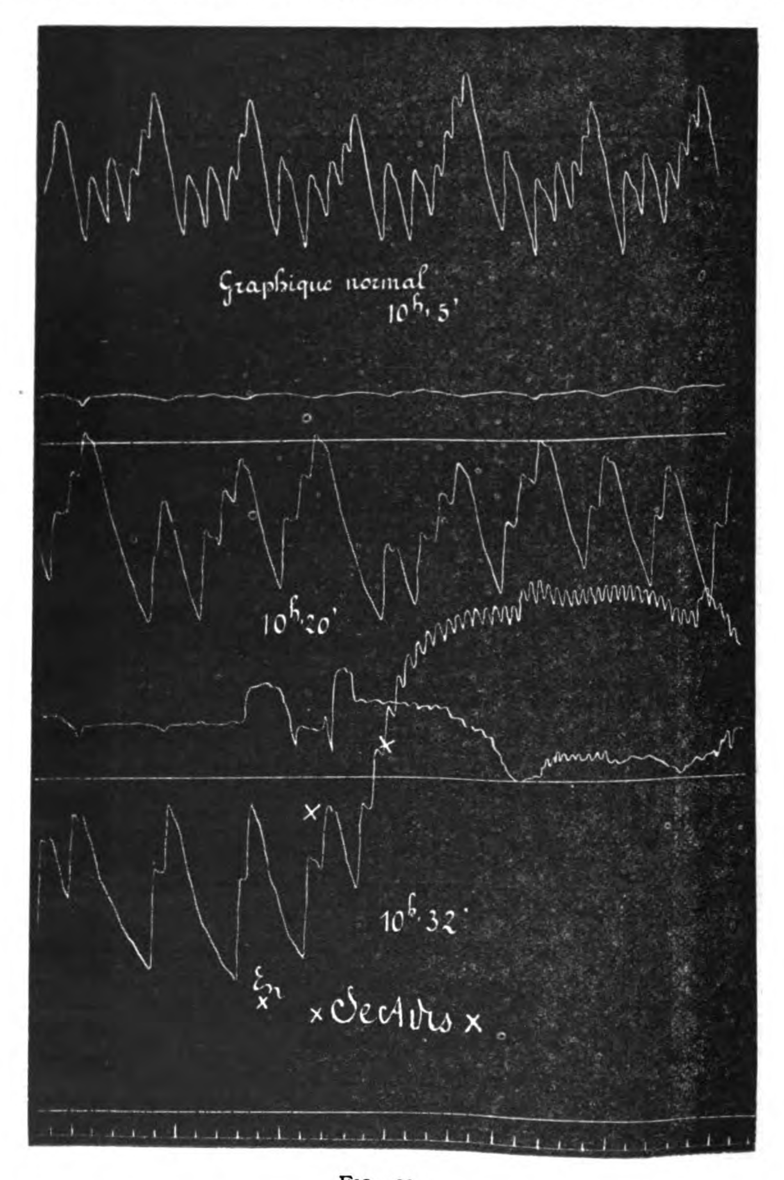
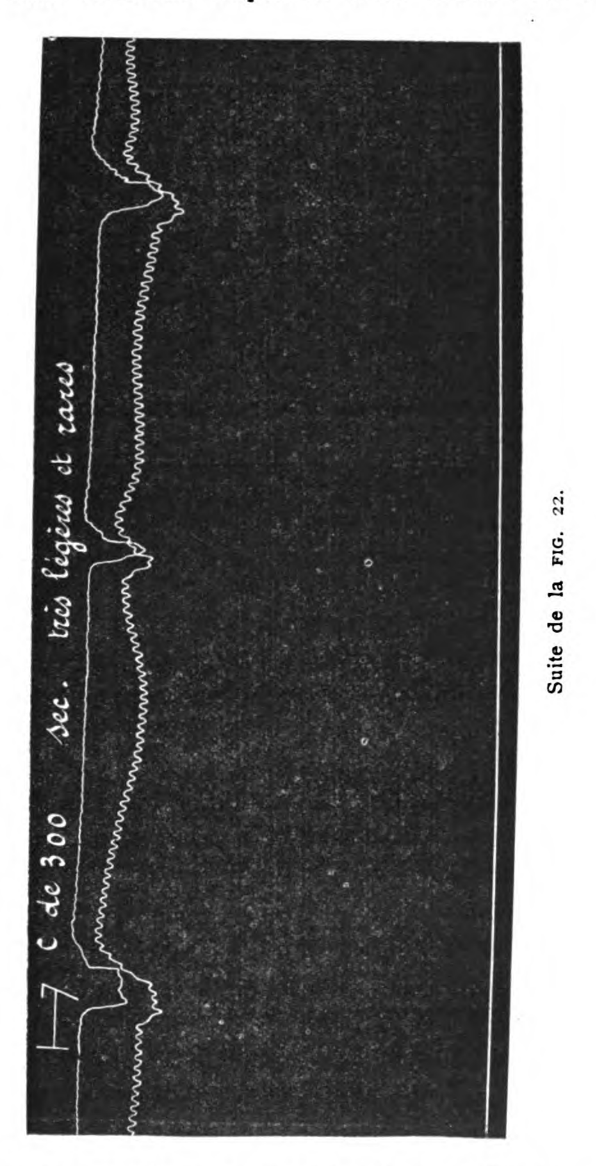


FIG. 22.
Action de l'iodure ammonique. Ralentissement du pouls.
Effet de la section des vagues.

Une injection nouvelle faite à ce moment amène une baisse persistante de pression et une chute passagère du pouls qui ne tarde pas à remonter à 176. — De nouvelles injections n'empêchent pas la pression de des-

cendre, sauf à la fin où elle remonte rapidement avant la mort qui survient par œdème pulmonaire. — Les effets de l'ammonium s'exercent, c'est un fait connu, principalement sur la bulbe, sur le centre des vagues notamment; mais ce facteur important étant éliminé on observe une



Suite de la FIG. 22.

baisse continue de pression accompagnée d'une accélération continue du pouls, ce qui ne s'observe pas dans la section simple des vagues. Le phénomène doit, ici encore, être attribué à la diminution de la masse liquide du sang, due elle-même à des exsudations dont l'œdème pulmo-

naire est une manifestation. — Le diagramme L montre que dans la mort rapide par intoxication au moyen de l'iodure ammonique, cette chute de pression ne s'observe pas. Le pouls est sensiblement parallèle à la pression. Après la section des vagues, la mort arrive vite par

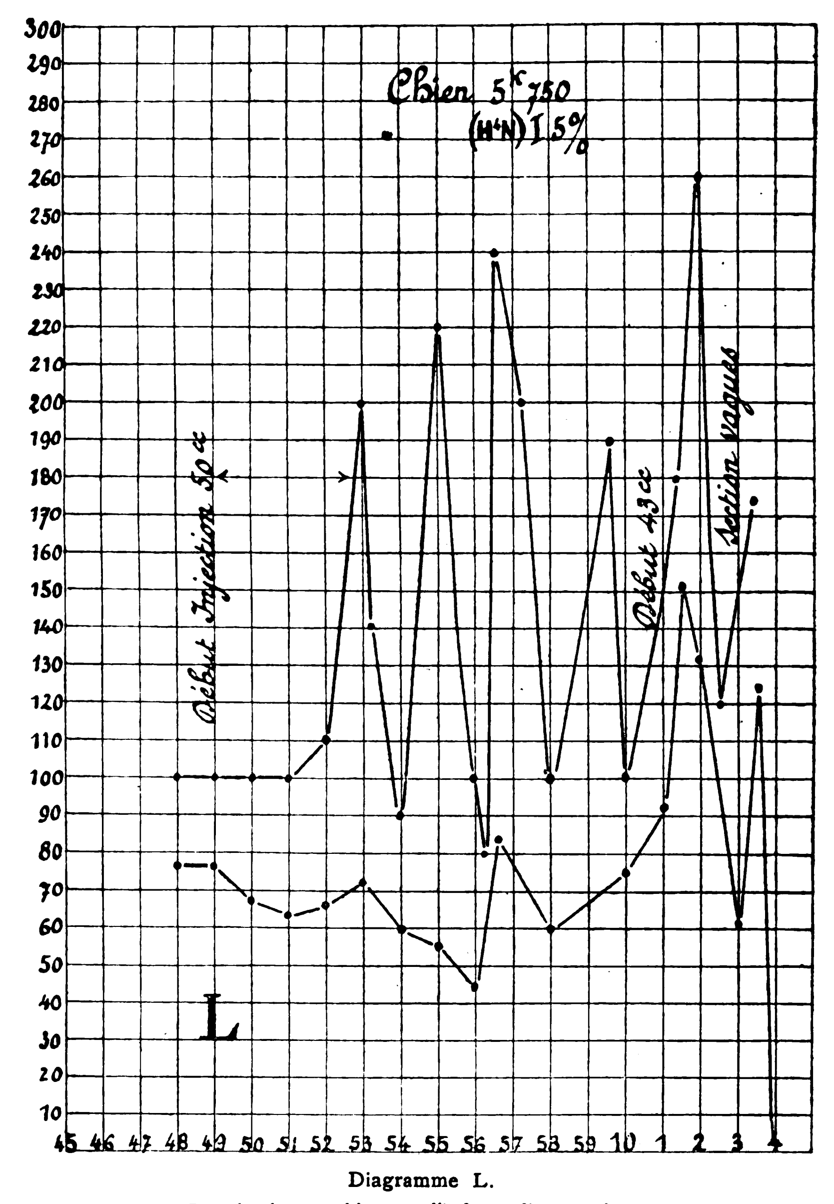


Diagramme L.
Intoxication rapide par l'iodure d'ammonium.
Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

arrêt du cœur, tandis que la respiration continue. Ci-joint se trouvent, en même temps que le diagramme L, des tracés montrant l'action de l'ammonium sur le cœur et les effets de la section des vagues.

Le diagramme M se rapporte à un chien de 5 k. 525 auquel on a injecté une solution d'iodure de calcium à 5 o/o dans la jugulaire. Le premier effet est tout d'abord un ralentissement du cœur, avec une augmentation d'énergie qui détermine une augmentation légère de pression. Le ralentissement s'accentue alors, la pression tombe. Ce ralentissement n'a été, à notre connaissance, signalé que par RABUTEAU et DUCOUDRAY (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 10 février 1873),

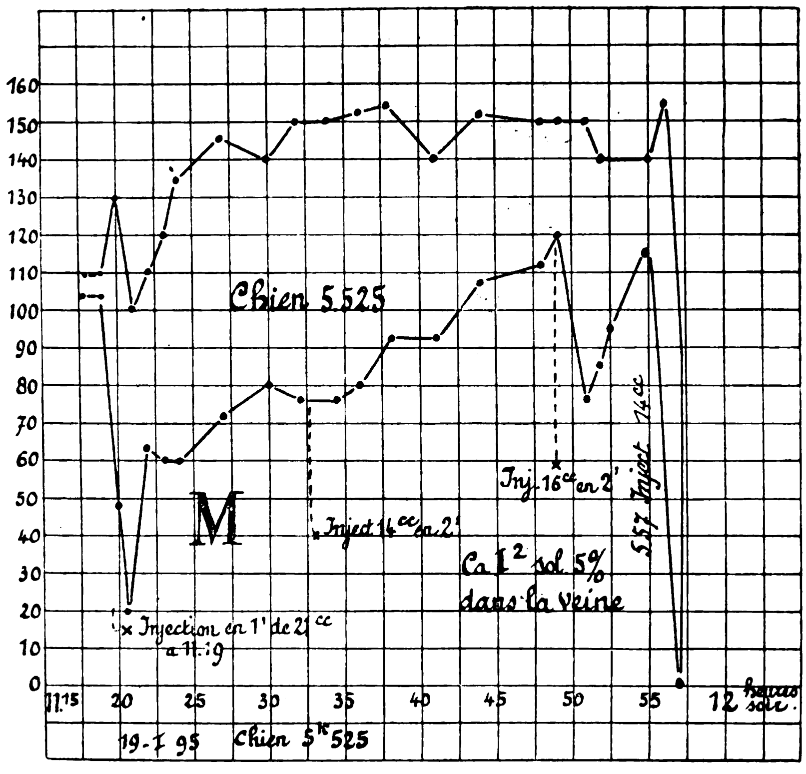


Diagramme M.

Chien soumis à l'action de l'iodure de calcium en injection intraveineuse.
Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

qui ont noté un ralentissement des battements du cœur sous l'influence du chlorure de calcium. Ils ne parlent pas d'accélération; cette phase de ralentissement est très passagère et, comme on le voit dans le diagramme, elle est rapidement suivie d'une accélération du pouls, accompagnée elle-même d'une hausse de pression sanguine. Il est probable que cette accélération, tient en grande partie à une parésie des pneumogastriques. Elle est nulle peut-on dire et le ralentissement qui précède fait défaut quand on a préalablement fait la section des vagues.

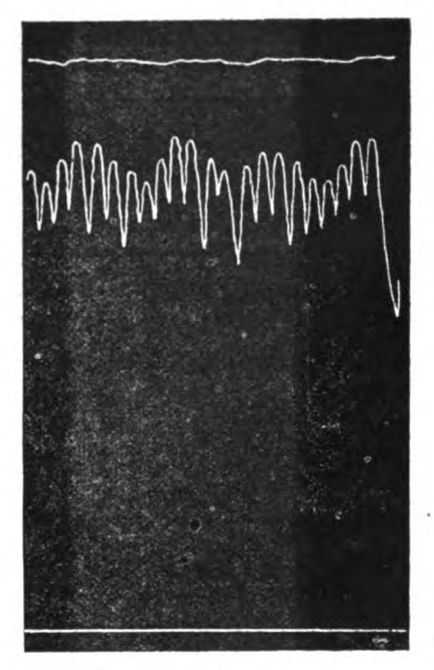


FIG. 23. Chien normal.

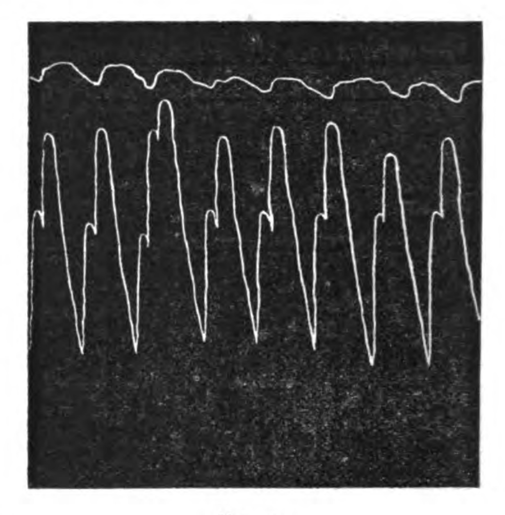


FIG. 24.

Même chien. Après administration de CaI_2 Pouls à 11,04 h.



FIG. 25. Même chien à 11.48 h.

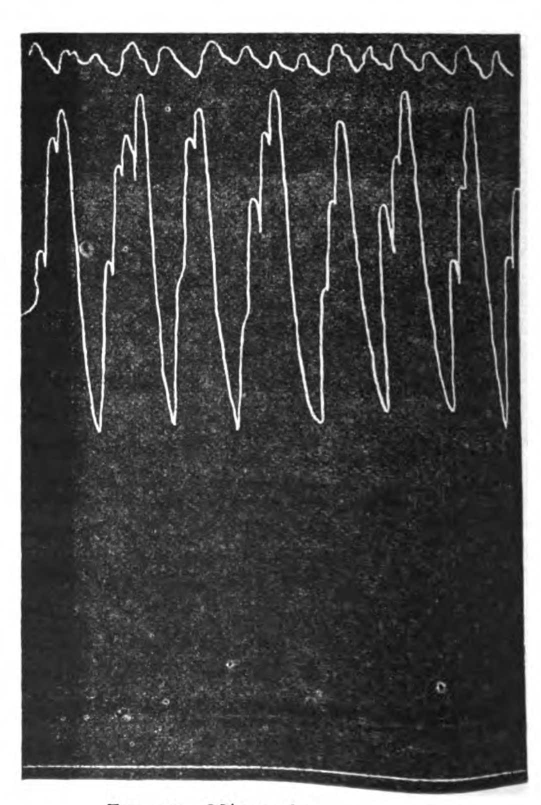


FIG. 26. Même chien à 11,50 h.

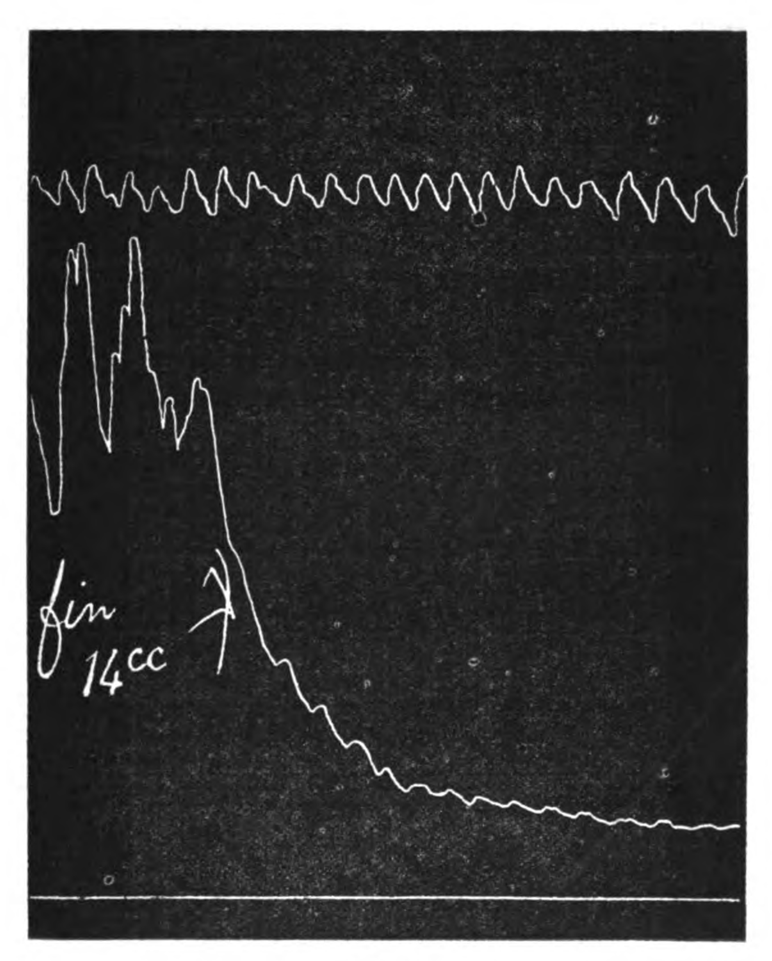


Fig. 27.
Mort du cœur. Respiration est encore très active.

Dans le cas de section des pneumogastriques, aussi bien que chez le chien à pneumogastriques intacts, il y a une augmentation continue de la pression sanguine qui, si elle peut s'expliquer en partie par l'augmentation d'énergie des battements du cœur dans le premier cas, doit

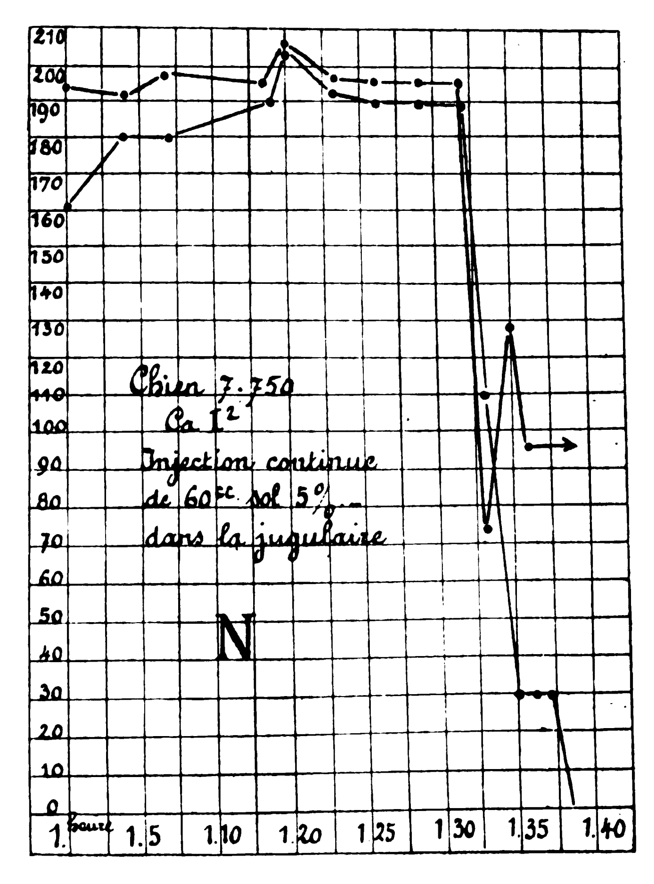


Diagramme N.

Chien à pneumogastriques coupés. Injection intraveineuse d'iodure de calcium.

Ligne inférieure = pulsations à la minute. — Ligne supérieure = pression sanguine.

avoir, dans le second, une autre origine, car l'énergie des pulsations n'est pas augmentée. Nous ne pouvons conclure de ces expériences rien qui soit attribuable à l'action de l'iode, à cause de la rapidité et de l'énergie d'action du calcium.

Expériences avec l'iodure de strontium. MALBECQ et LAPICQUE (Société de Biologie, 4 juin 1892) dans leur étude sur les effets des injections intraveineuses de SrI_2 ont constaté que ce sel déterminait une élévation

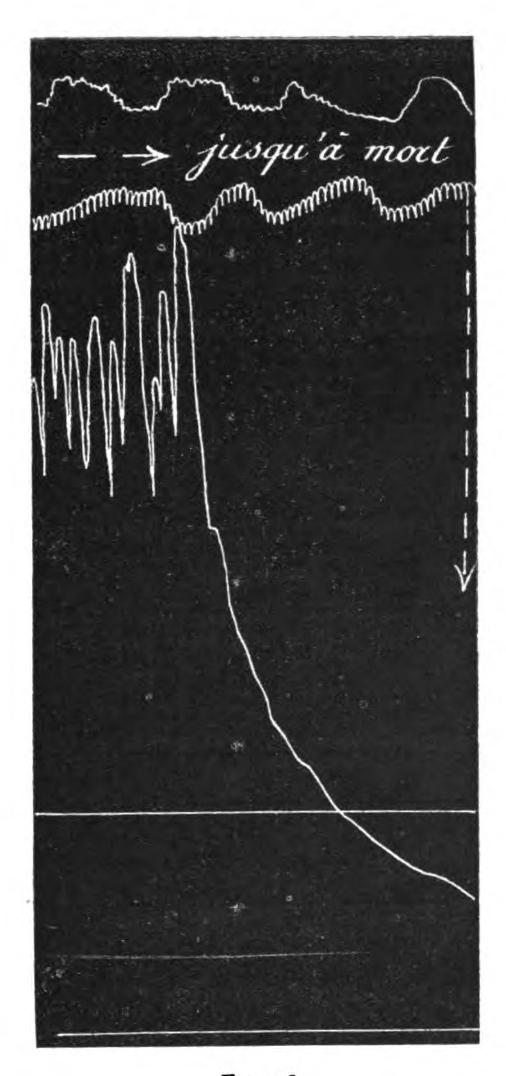


FIG. 28.

Chien à pneumogastriques coupés
Mort après injection de 60 cc. de solution
CaI_2 à 5 o/o (1).

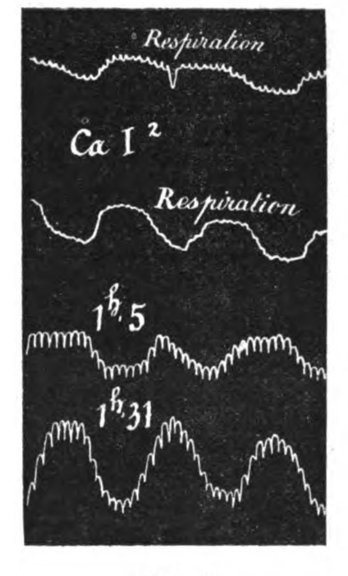


FIG. 29.

Chien à pneumogastr. coupés. Pouls au début de l'expér. et au moment qui précède immédiat. la mort.

considérable de la pression sanguine qui se produit tumultueusement avec accélération, puis ralentissement du rhytme cardiaque. Il se produit ensuite, une chute de pression avec accélération consécutive du pouls. Ce serait donc une action analogue, disent-ils, à celle de l'iodure de potassium.

(1) L'augmentation d'énergie des battements du cœur au moment qui précède immédiatement la mort est de courte durée. Immédiatement avant les pulsations indiquées sur le graphique, le pouls a le même caractère que dans la ligne supérieure (fig. 29).

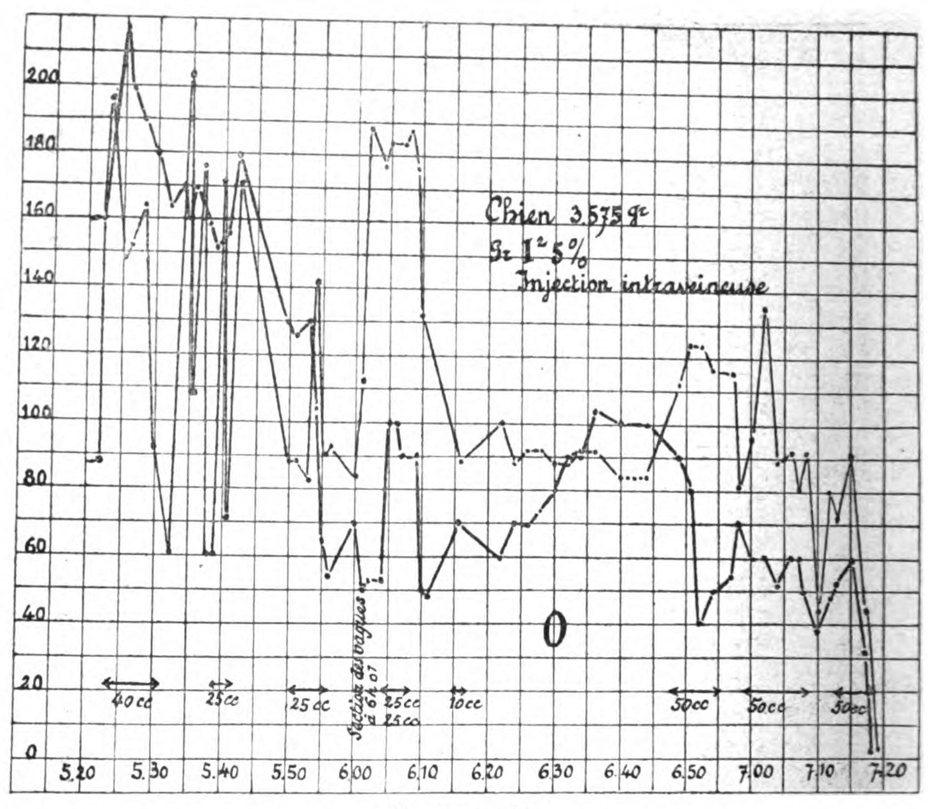


Diagramme O.

Expérience avec SrI^2 5 o/o. Injection intraveineuse.

Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

Le diagramme précédent, pris sur un chien de 3,575 grammes, confirme et étend les observations des deux auteurs précédents. Ce diagramme qui semble se prêter difficilement à l'analyse montre cependant quelques détails intéressants. Tout d'abord, il montre, dans son ensemble un véritable délire du cœur, ce qui se voit mieux encore sur

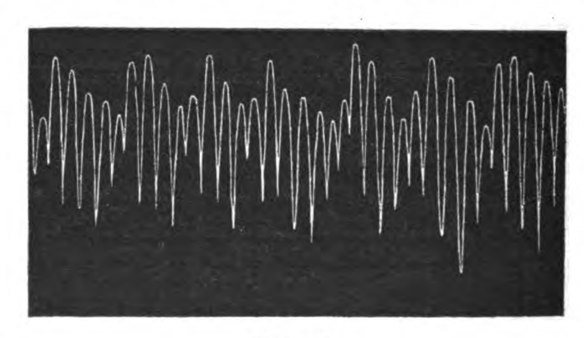


FIG. 30.

Tracé normal. Expérience avec SrI^2.

les figures 31 et 32. Les pulsations sont, selon l'expression juste des auteurs précédents, tumultueuses. On note, dès le début, l'élévation de pression signalée par MALBECQ et LAPICQUE, élévation qui ne tarde

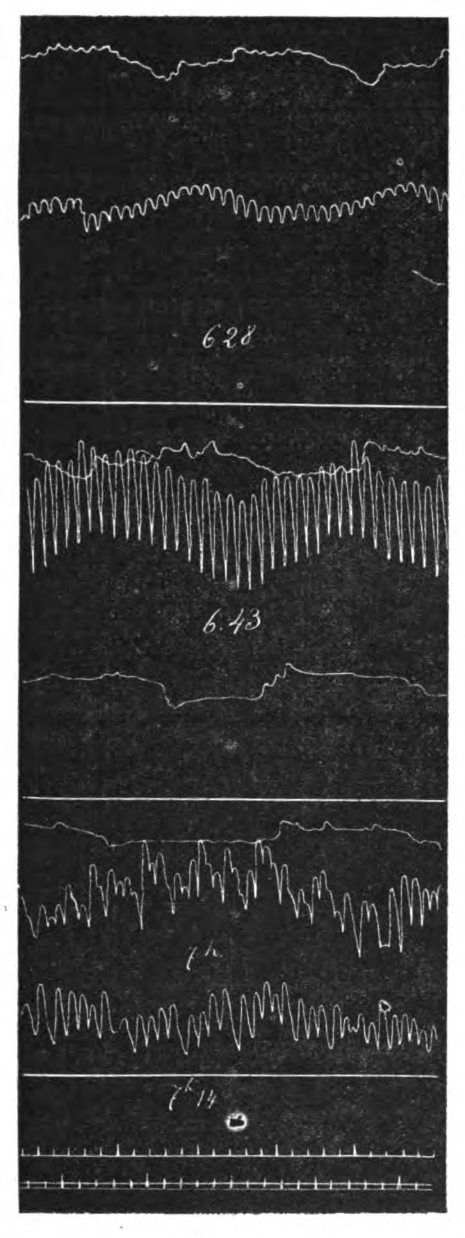


FIG. 31. FIG. 32.

Ces figures représentent le tracé du pouls et la pression sanguine chez le chien du diagramme O à différentes heures.

pas à faire place à une chute progressive, interrompue par des élévations passagères causées par de nouvelles injections. Si l'on cesse les injections, on voit le cœur battre en somme régulièrement et la pression remonter lentement, puis redescendre après un certain temps, La section des vagues a une action passagère sur l'activité du cœur et sur la pression sanguine. De nouvelles injections faites après la section des vagues reproduisent les mêmes alternatives, ce qui prouve que ces phénomènes ne dépendent nullement d'une action du médicament sur le centre du pneumogastrique.

Expériences avec l'iodure de magnésium. LAFOND, JOLLYET et LABORDE (Société de Biologie, mai, 1873), ont montré que les sels de magnésium sont des poisons du cœur qui agissent sur le système nerveux présidant aux fonctions de cet organe. Cette manière de voir n'est

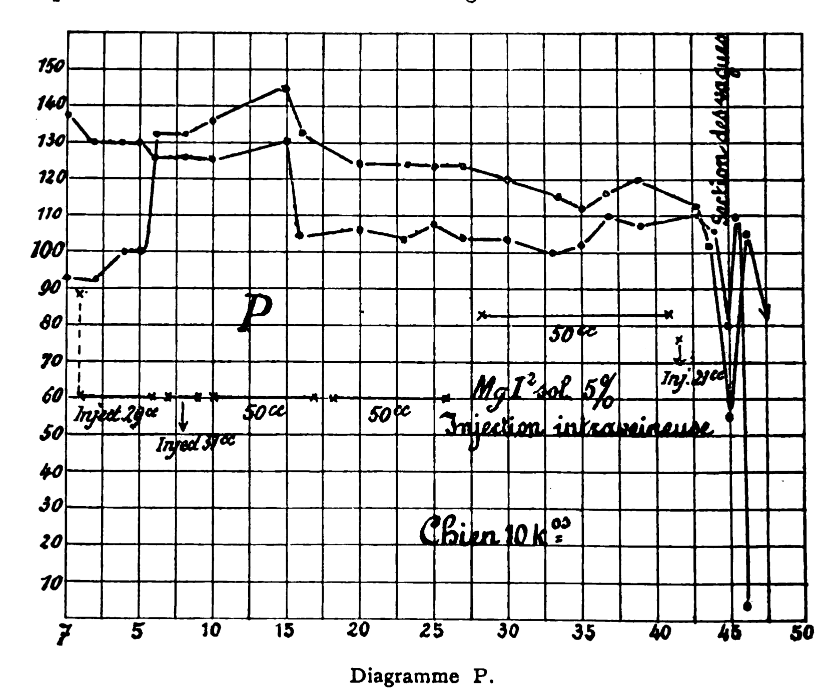


Diagramme P.

Iodure de magnésium, solution 5 o/o Injection intraveineuse.

Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute,

pas admise par RABUTEAU (Soc. de biologie, 21 juin, 1879), qui pense plutôt à un effet sur le muscle cardiaque même. — NOTHNAGEL et ROSSBACH (loc. cit.) signalent accessoirement une augmentation momentanée de l'énergie du cœur bientôt suivie d'une diminution comme conséquence de l'action du chlorure de magnésium. Nous avons observé (diagramme P) une accélération passagère suivie d'un ralentissement progressif de l'énergie.

Tout à la fin de l'expérience, la section des vagues est encore suivie d'une accélération du pouls; mais cette accélération est elle-même très passagère. Le cœur paraît réellement subir un épuisement progressif.

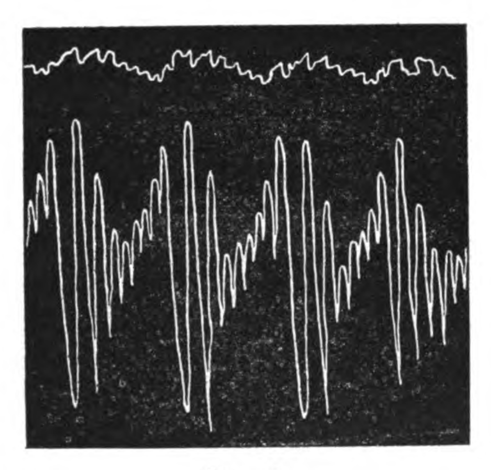


FIG. 33.
Expérience avec MgI^2. Tracé normal.

Ici non plus, nous ne sommes pas autorisés, étant donné la rapidité d'action, à invoquer un effet particulier dû à l'élément halogène du composé. Si cet effet existe, il est certainement masqué par l'action beaucoup plus importante du métal.

Baryum. Pour BOEHM et MICKWITZ (Arch. f. experim. Pathologie, Bd. 3, S. 216), les sels solubles de baryum, à côté de phénomènes d'excitation locale, produisent des modifications d'activité du cœur et un état parétique des extrémités. Cet état est, d'habitude, précédé de convulsions. De fortes doses provoquent rapidement une paralysie du cœur et, conséquemment, de l'asphyxie (CYON, DU BOIS REYMOND's Arch., 1866, p. 196). D'après BOEHM et MICKWITZ les extrémités périphériques des vagues sont paralysées chez la grenouille. D'après ces mêmes auteurs également, les sels de baryum, introduits dans le sang, provoqueraient une hausse de pression indépendante d'une excitation vaso-motrice, et, un peu avant la mort, une baisse de pression jusqu'à o, en même temps qu'une accélération du pouls. Le cœur s'arrête en systole.

L'injection intraveineuse d'iodure de baryum nous a donné un ralentissement du pouls coïncidant avec une hausse de pression. Le ralentissement du pouls persiste beaucoup plus longtemps que celui signalé

par BOEHM et MICKWITZ. La hausse de pression est moins considérble. La section des vagues a produit une élévation de pression et une accélération du pouls. Dans l'espace d'une demi-heure l'animal succombe à

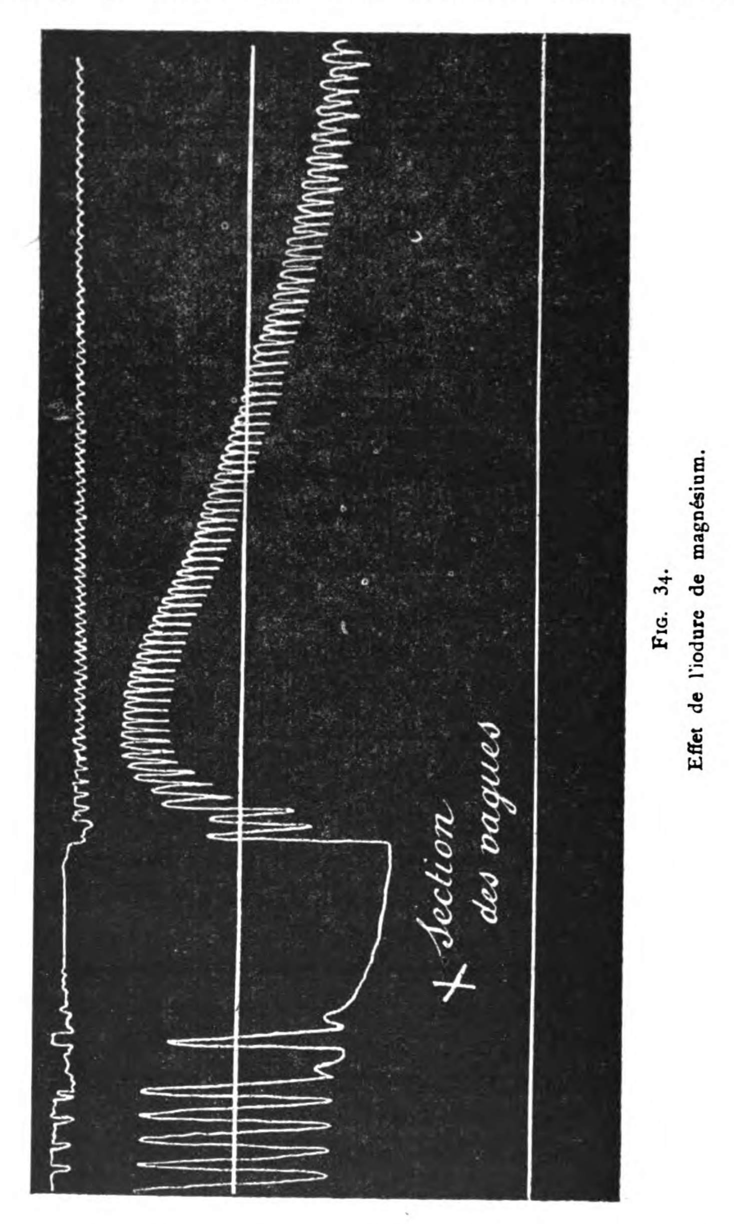


FIG. 34.
Effet de l'iodure de magnésium.

un œdème pulmonaire étendu précédé d'une chute de pression considérable et rapide. Cette baisse de la pression est vraisemblablement due à l'exsudation de la sérosité, c'est-à-dire qu'elle est imputable à l'action

de l'élément métalloïde du sel. — Il ne s'agit pas là de la chute brusque qui amène la mort dans les expériences de BOEHM. Celle-ci apparaît tout à la fin de l'expérience; elle est précédée d'une élévation due sans doute à l'asphyxie.

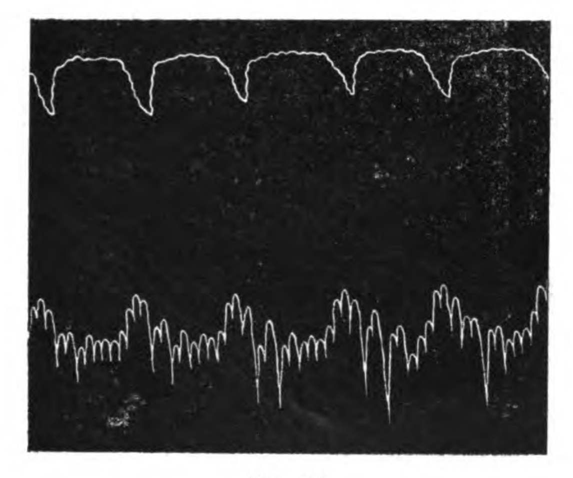


FIG 35.
Chien du diagramme Q. Tracé normal.

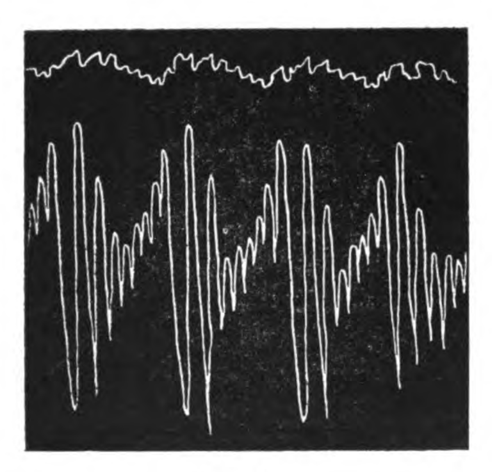


FIG. 36.
Même chien que dans la figure précédente à 10.09 heures.

Les figures concernant l'expérience faite au moyen de l'iodure de baryum en injection intraveineuse sont complétées par celle du tracé pris au moment de la mort et qui est donné plus loin quand nous étudions l'œdème pulmonaire.

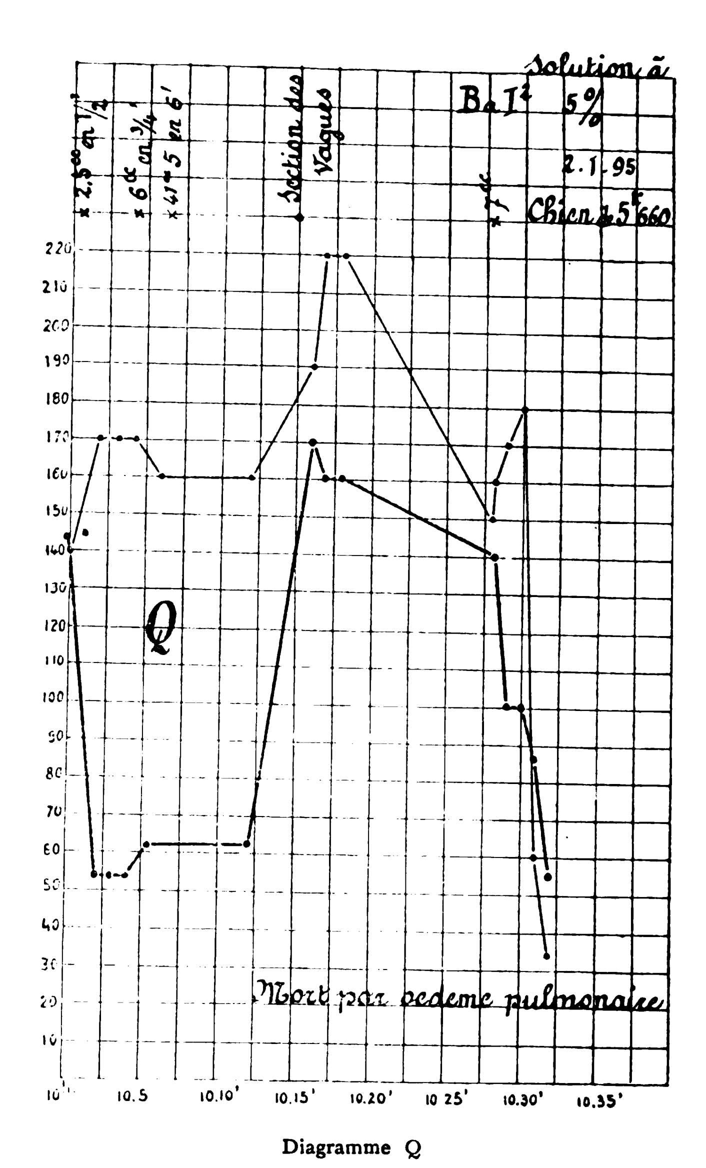


Diagramme Q

Injection intraveineuse d'iodure de Baryum. Section des vagues.
Mort par œdème pulmonaire.
Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur (gros trait) = pulsations à la minute.

Le diagramme R est celui d'un chien auquel on a donné l'iodure de baryum en injection dans l'estomac. Nous devons rapprocher les effets observés de ceux qui ont été obtenus par l'injection intrastomacale d'iodure de potassium. Ce sont en effet, comme dans ce dernier cas, les phénomènes reflexes qui dominent la scène; ultérieurement toutefois,

il faut y joindre les phénomènes qui résultent de l'action propre du baryum. L'action réflexe a pour effet d'amener un ralentissement du pouls et une augmentation de pression par suite de l'excitation des

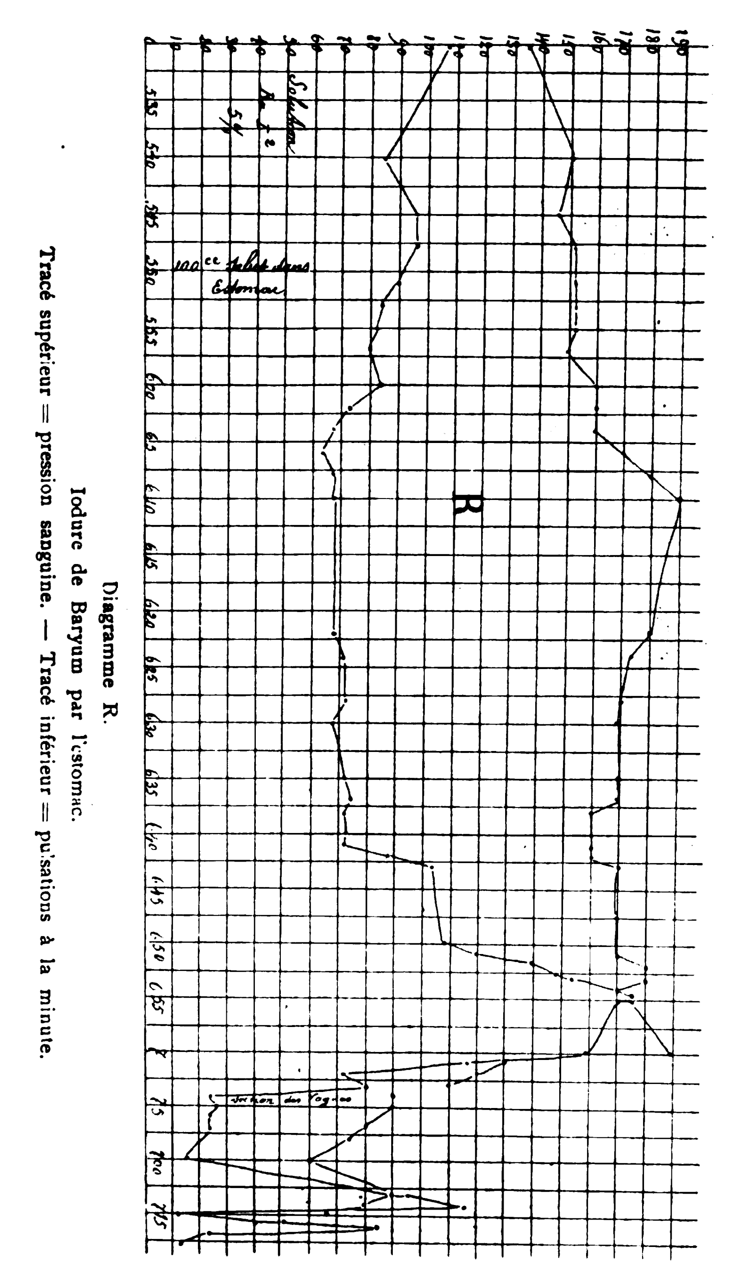


Diagramme R.
Iodure de Baryum par l'estomac.
Tracé supérieur = pression sanguine. — Tracé inférieur = pulsations à la minute.

centres du pneumogastrique et des vaso-moteurs. Mais la paralysie ne survient pas simultanément pour le centre du pneumogastrique et pour le centre vaso-moteur, comme cela a lieu pour le potassium (voir dia-

gramme G) ce qui a pour effet d'amener la marche en sens inverse et, par suite, le croisement des lignes de la pression et du pouls ; tandis qu'ici la ligne du pouls se relève seule parce que le baryum exerce

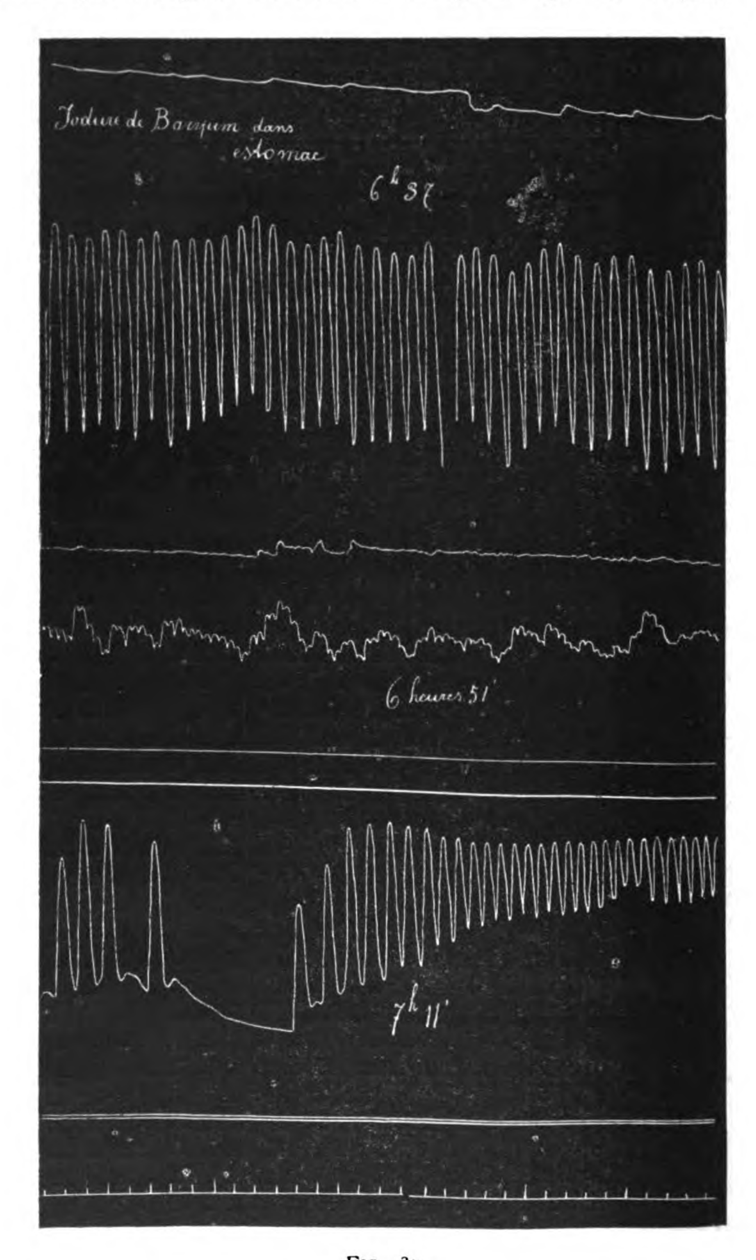


FIG. 37.

Chien du diagramme R; pouls à différents moments de l'expérience.

par lui-même une action paralysante sur le pneumogastrique. Sans cet effet, les deux diagrammes G et R seraient, pour ainsi dire, superposables. — La paralysie des vagues est complète, puisque la section est sans effet. — La chute de pression est le résultat de l'affaiblissement du cœur. Pour la partie du diagramme qui se trouve après le moment de la section, tout intéressante qu'elle soit, ce n'est pas le moment de l'étudier dans un travail sur les iodures; disons seulement qu'elle traduit des oscillations du pouls, groupées avec des intervalles d'arrêt. Ces phé-phénomènes sont imputables au baryum et rien n'est attribuable à l'iode. L'animal n'a pas eu d'œdème. Nous donnons ci-joint les graphiques relatifs à cette expérience (fig. 37).

CHAPITRE VI.

Résumé de nos recherches sur l'influence des iodures sur la circulation.

Il ressort de l'ensemble de nos expériences que les iodures peuvent agir sur la circulation par leur élément iode et par leur élément métallique, les effets de l'un pouvant être masqués par l'action propre de l'autre. Quand on a affaire à des iodures dont le radical métallique est peu actif (NaI) l'action de l'iode seul apparaît et, dans l'immense majorité des cas, elle se traduit bien, comme Sée, Lapicque, Huchard et Eloy l'ont démontré, par un abaissement de la pression artérielle. — Si d'autres auteurs, comme Boehm, Prévost et Binet n'ont pas constaté cette baisse de pression, cela tient, ou bien à ce que les doses d'iode injectées ont été absolument trop faibles, ou bien à ce que les expériences n'ont pas été poursuivies assez longtemps, peut être enfin à d'autres causes que nous avons déjà laissé entrevoir quand nous avons parlé d'une vaso-constriction dépassant le but (diagramme B). Tous les auteurs qui ont constaté cette baisse de pression l'attribuent à une vaso-dilatation ou bien à une faiblesse de la systole cardiaque (Lapicque). Mais la vaso-dilatation n'a jamais été observée directement par personne, si ce n'est par Bogolepoff, et nous avons vu les reproches que l'on pourrait adresser à sa méthode d'investigation. Tous les auteurs qui l'ont admise y ont conclu simplement à cause de la chute de pression — Le principal fait qui plaide contre cette manière de voir, c'est l'observation directe des résultats de la section des vaisseaux. — La quantité de sang qui s'écoule de la plaie est infiniment moins grande après qu'avant les iodures. On pourrait nous objecter que la pression sanguine étant abaissée, la force d'impulsion du liquide est elle-même

diminuée. Mais le même résultat s'observe alors que la pression sanguine n'est nullement abaissée. Il faut donc bien admettre qu'il existe à ce moment non une vaso-dilatation, mais une vaso-constriction.

Nous avons suffisamment insisté, en nous occupant de l'iodure de sodium, sur le maintien intégral de l'énergie du cœur pour n'avoir pas à nous occuper de l'interprétation de LAPICQUE. Les graphiques que nous avons donnés plus haut, sont absolument démonstratifs à cet égard.

Mais si l'énergie du cœur est restée la même, si la fréquence des battements n'a pas diminué, si les vaisseaux sont contractés, de quoi peut dépendre la baisse de pression sanguine aussi considérable que celle constatée par nous, si ce n'est d'une diminution de la masse totale du sang? — Cette vue théorique est confirmée par le fait de l'augmentation du nombre des globules du sang. On nous objectera peut-être que, s'il est possible d'interpréter par cette hypothèse la chute de pression, il devient nécessaire d'invoquer un autre facteur pour interpréter le relèvement consécutif de la pression sanguine. — Nous avons déjà vu que l'on pouvait considérer ce relèvement comme étant, jusqu'à un certain point, l'effet d'une vaso-constriction. Mais ce n'est pas là, la seule cause qui intervienne. Il y a incontestablement, une rentrée de liquide dans les vaisseaux sanguins et cette rentrée peut se faire par les lymphatiques d'une manière assez intense pour dépasser en quelque sorte le but et produire un léger degré d'hydrémie. — Ce qui prouve qu'il en est ainsi, c'est que, chez le lapin, l'examen du sang fait avant l'administration de 1 gr. d'iodure sodique, montre que chaque millimètre cube de sang renferme 6.250.000 globules tandis que 24 h. plus tard il n'en renferme plus que 4.125.000. — Cette dilution du sang est un phénomène qui mérite d'attirer notre attention; car la rentrée dans les vaisseaux d'une quantité de liquide supérieure à celle qui en était sortie, peut, à première vue, sembler paradoxale. — C'est ce qui nous a engagés à étudier de plus près les phénomènes de transsudation, d'autant plus qu'ils se rattachent d'une façon très intime à la pathogénie de certains accidents d'iodisme.

CHAPITRE VII.

Pathogénèse de l'œdème pulmonaire iodique.

Le phénomène d'iodisme aigu que nous avons le plus fréquemment observé chez l'animal est un œdème pulmonaire souvent compliqué d'inflammation des voies respiratoires supérieures. Nous avons étudié ce phénomène espérant y trouver la pathogénie des accidents d'iodisme

aigu que l'on rencontre chez l'homme. Chez ce dernier, les accidents portent spécialement aussi sur les voies respiratoires. Les phénomènes les plus fréquents chez l'homme sont du catarrhe naso-guttural, de la laryngo-bronchite, de l'acné. Plus rarement, ce sont des phénomènes d'iodisme cutané hémorrhagique (FOURNIER, Revue de médecine 1887), de l'œdème de la glotte, des hémorrhagies pulmonaires, fréquentes surtout dans la tuberculose au début (SCHULTZE cité par G. SÉE, loc. cit., p. 91, compare l'action de l'iodure dans ces cas à celle de la lymphe de KOCH), de l'œdème pulmonaire vrai, des accidents névralgiques surtout au niveau des machoires et des articulations. (Voir à ce sujet la thèse de Mme BRADLEY, Paris, 1887, *L'iodisme.*)

Quant au mécanisme de ces accidents, ou tout au moins des plus fréquents d'entre eux, accidents des voies respiratoires supérieures, on a tenté de les expliquer par différentes hypothèses.

Parmi celles-ci, il convient de citer celle d'EHRLICH (Charité Annalen, Bd. X, 1885) qui attribue les accidents d'iodisme naso-pharyngien à la décomposition de l'iodure de potassium par l'acide nitreux que l'on trouve en plus ou moins grande quantité au niveau des voies respiratoires supérieures (MEISSNER, Ber. über die Forschritte d. Anat. u. Physiol., 1862, page 253). EHRLICH croit trouver la preuve de sa manière de voir dans ce fait que l'acide sulfanilique, qui se combine aux nitrites pour former des corps diazoïques indifférents, empêche précisément le coryza iodique de se produire. — Cependant cette preuve elle-même perd de sa valeur depuis que VALENTIN (Correspond. Blatt f. Schweizer Aertze, 1894, n° 7) a démontré que l'acide sulfanilique calmait également les accidents du coryza vulgaire. AUBER (Lyon médical, 1889), admet, ce que d'autres auteurs nient, que les accidents de l'iodisme naso-pharyngien sont combattus par l'administration de l'extrait de belladone, ce qui serait vraisemblablement dû à une diminution de sécrétion de ces muqueuses. D'autres encore ont prétendu que les accidents se produisaient surtout en raison d'une insuffisance de l'élimination rénale et qu'on pouvait les combattre par l'administration de grandes quantités de lait (SCHULTZE, *Die Zerlegung von Jodkalium durch Kohlensaüre.* Therap. Monatsh. August. 1889, p. 367) RÖHMANN et MALACHOWSKY (*Ueber Entstehung und Therapie des acut. Iodismus.* Ther. Monatsh., Juli 1889, p. 301) attribuent la possibilité de la décomposition de l'iodure dans la cavité buccale à la présence de substances énergiquement réductrices dans la salive et croient y trouver l'explication de ce fait que l'iodisme se localise seulement dans la muqueuse respiratoire. C'est là, en effet, seulement que l'on trouve de l'oxygène rendu actif par la présence de ces substances

réductrices. — C'est une opinion semblable que professe OPPENHEIMER (Therap. Monatsh., 1889, Dec., p. 533). Il considère comme cause de l'iodisme les sécrétions stagnantes dans lesquelles, si même il n'y a pas de mauvaise odeur, il se produit continuellement des phénomènes d'oxydation et de réduction pouvant, non seulement réduire les nitrates, mais donner également naissance à de l'oxygène actif et d'autant plus intenses elles-mêmes au niveau des voies respiratoires qu'elles sont influencées par l'oxygène atmosphérique. Cette théorie a été reprise par SÉE (loc. cit., p. 89). Mais, comme dit FOURNIER (*Traitement de la Syphilis*, p. 422), si aucune de ces théories n'est en mesure d'interprêter tous les faits, c'est que la raison de ces accidents est d'ordre personnel au sujet chez lequel ils se produisent, c'est qu'elle lui est propre, individuelle et qu'il ne fallait pas la chercher en dehors de lui, « Il n'y aurait là qu'une de ces idiosyncrasies que tant et tant d'individus portent en eux vis à vis d'un remède, d'un aliment, d'un stimulant quelconque. »

Toutes les hypothèses que nous venons de passer en revue, sont insuffisantes pour expliquer tous les cas où l'on a observé de l'iodisme — Le seul fait de la production à volonté d'un œdème pulmonaire par les iodures, chez les animaux placés dans certaines conditions prouve que les raisons de l'iodisme existent chez tous les individus, sans qu'il soit nécessaire de recourir aux hypothèses signalées plus haut.

Si nous passons en revue les cas d'œdème pulmonaire observés chez ceux des animaux dont les graphiques et les diagrammes d'expérience sont donnés plus haut, nous constatons que les animaux ayant reçu de l'iodure de sodium en injection intraveineuse, n'ont pas tous présenté de l'œdème pulmonaire Ainsi le chien du diagramme A, qui pesait 10 kilogr. et qui a reçu 212 cc. d'une solution d'iodure sodique à 5 o/o, puis 200 cc. d'une solution à 10 o/o, est mort la nuit d'œdème pulmonaire. — Au contraire, un chien 8 k. 500 (diagramme B), qui a reçu 35 gr. d'iodure de sodium à 5 o/o, n'a pas présenté de phénomènes d'œdème pulmonaire.

Le chien du diagramme A aurait dû, proportionnellement à son poids, recevoir 55 gr. d'iodure de sodium. De ce seul fait il résulte déjà que ce ne sont pas les plus fortes doses d'iodures qui provoquent le plus facilement des phénomènes d'iodisme, d'œdème pulmonaire dans le cas qui nous occupe. — Ces différences, si on les constatait en clinique, porteraient à en rechercher la cause dans des conditions extérieures. — Nous constatons un fait analogue pour l'iodure de lithium. Un chien de 2 k. 300 (diagramme I) meurt avec des phénomènes d'œdème pulmonaire, une heure après avoir reçu 100 cc. d'une solu-

tion à 5 o/o, tandis qu'un chien de 6 k. 900 (diagramme J), ayant reçu 650 cc. de la même solution, c'est-à-dire, proportionnellement à son poids, une dose plus de deux fois plus forte que celle du premier chien, meurt au bout de deux heures sans présenter aucune trace d'œdème pulmonaire.

De ces 4 expériences on pourrait être porté à croire que les faibles doses produisent seules de l'œdème; mais cette conclusion serait pré-

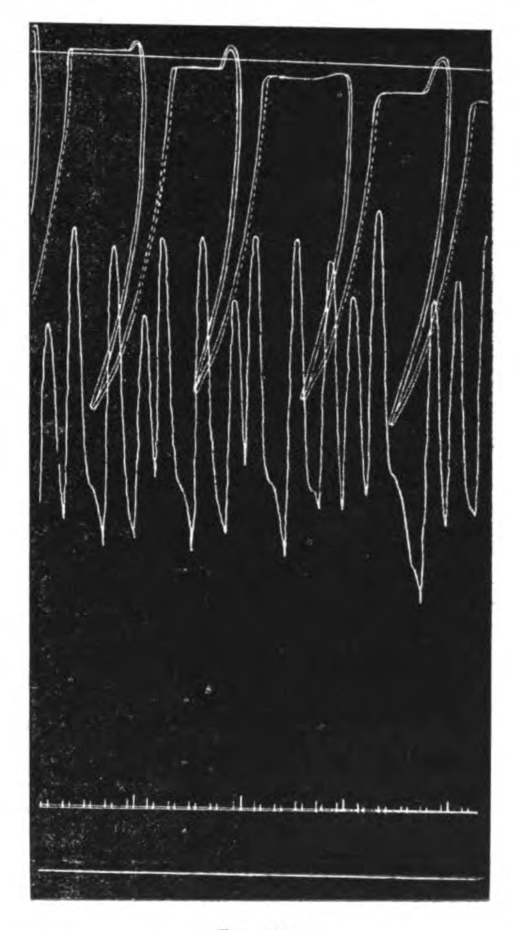


FIG. 38 *a*.

Mort par œdème pulmonaire consécutif à injection d'iodure de sodium ioduré et du sodium; début d'œdème pulmonaire (asphyxie).

maturée. En effet, dans le diagramme D nous voyons un chien de 2 k. 300 succomber sans œdème pulmonaire avec une dose de 30 cc. d'iodure sodique à 10 o/o; 1 gr. 2 par kilogramme. Nous avons obtenu l'œdème pulmonaire avec les solutions d'iodure de sodium ioduré, avec les

iodures de baryum et d'ammonium lesquels renfermaient de petites quantités d'iode libre. — Enfin, les observations suivantes montrent que l'on peut obtenir l'œdème pulmonaire au moyen de solution de chlorure sodique :

8 Février 1894. Chien de 5 k. 200.

A 6 h. 10. Injection de 50 cc. d'une solution de chlorure de sodium fondu, à 10 o/o.

A 6 h. 15. Nouvelle injection de la même quantité : cris, contractions cloniques, salivation abondante.

A 6 h. 22. Convulsions cloniques plus fréquentes.

A 6 h. 25. Bruits de râles dans toute la poitrine; mucosités abondantes sortant par la bouche et par le nez.

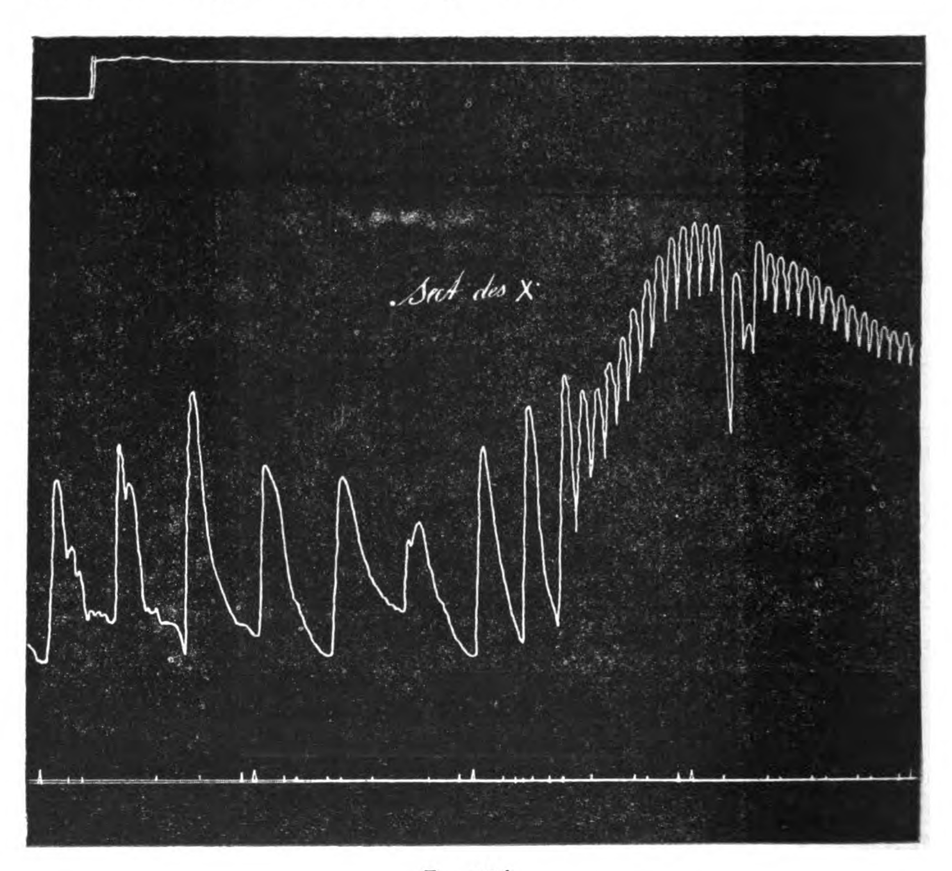


FIG. 38 *b*.

Chien de la figure 38 *a*; graphique pris 2 minutes plus tard.

Mort à 6 h. 27. A l'autopsie on trouve la cavité péritonéale remplie de coagulations fibrineuses abondantes nageant dans une transsudation rougeâtre. Cavités pleurales vides, œdème généralisé des poumons.

Les mêmes phénomènes ont été constatés, en même temps que du catarrhe bronchique et de la trachéite intense, chez un lapin de 2 k. 250 gr. auquel nous avions injecté 35 cc. de la même solution, et qui est mort après 10 minutes en présentant les mêmes symptômes que le chien précédent.

On peut observer la mort rapide par œdème pulmonaire avec des quantités relativement faibles de liquide lorsque ce liquide est rendu plus irritant par l'addition de fortes quantités d'iode. — Un chien de

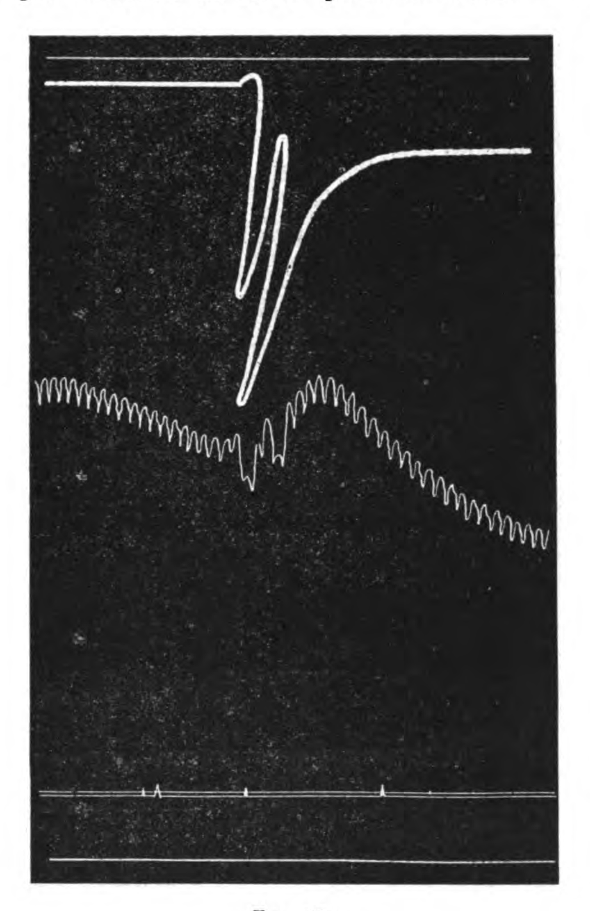


Fig. 38 *c*.

Chien du la fig. 38 *a*; graphique pris 20 minutes après *b*.

3 k. 800, auquel nous injectons dans la jugulaire 50 cc. de solution renfermant par 1000 cc. 8 grammes d'iode et 40 gr. d'iodure sodique, présente, au bout de 20 minutes, des phénomènes d'œdème pulmonaire et meurt rapidement.

Enfin, nous avons observé l'œdème pulmonaire chez un lapin de 2 k. 400 auquel nous avions injecté, dans le tissu cellulaire sous-cutané, 10 gr. de NaI en solution à 10 o/o.

L'étude des graphiques pris chez quelques-uns des animaux ayant succombé à l'œdème pulmonaire, si elle ne nous renseigne pas sur la cause intime de ces phénomènes, nous montre au moins que certains facteurs peuvent, dès maintenant, être exclus de leur genèse. — On pourrait, en effet, se demander si la cause de cet œdème n'est pas purement mécanique, si elle ne réside pas dans une stase tenant soit à la faiblesse des battements du cœur, provoquée directement ou par une

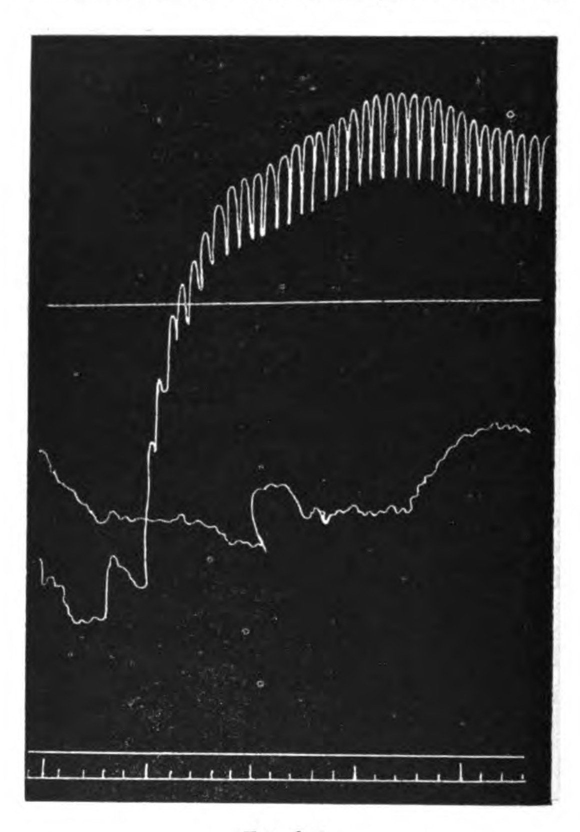


Fig. 39*a*.

Mort par œdème pulmonaire chez un animal à pneumogastrique coupés, par l'iodure de baryum.
Le second graphique, fig. 39*b*, p. 501, a été pris 35″ plus tard sur le premier.

action sur le centre du vague, soit au ralentissement de la circulation dépendant d'une vaso-dilatation directe ou consécutive à une paralysie du centre vaso-moteur.

Dans le premier cas (NaI + I) les phénomènes observés sont ceux de l'asphyxie vulgaire survenant chez un animal dont tout le système circulatoire est intact et normalement innervé. — Les battements du

cœur sont énergiques, bien qu'ils soient ralentis par suite de l'irritation du vague par CO_2; mais ce ralentissement n'est pas la cause de l'œdème puisque celui-ci se produit chez des animaux auxquels on a sectionné les pneumogastriques. La vaso-dilatation elle-même n'entre pas en ligne de compte, puisque dans deux séries de graphiques nous voyons, sous l'influence de l'asphyxie, la pression se relever comme d'habitude par irritation du centre vaso-moteur par l'anhydride carbonique.

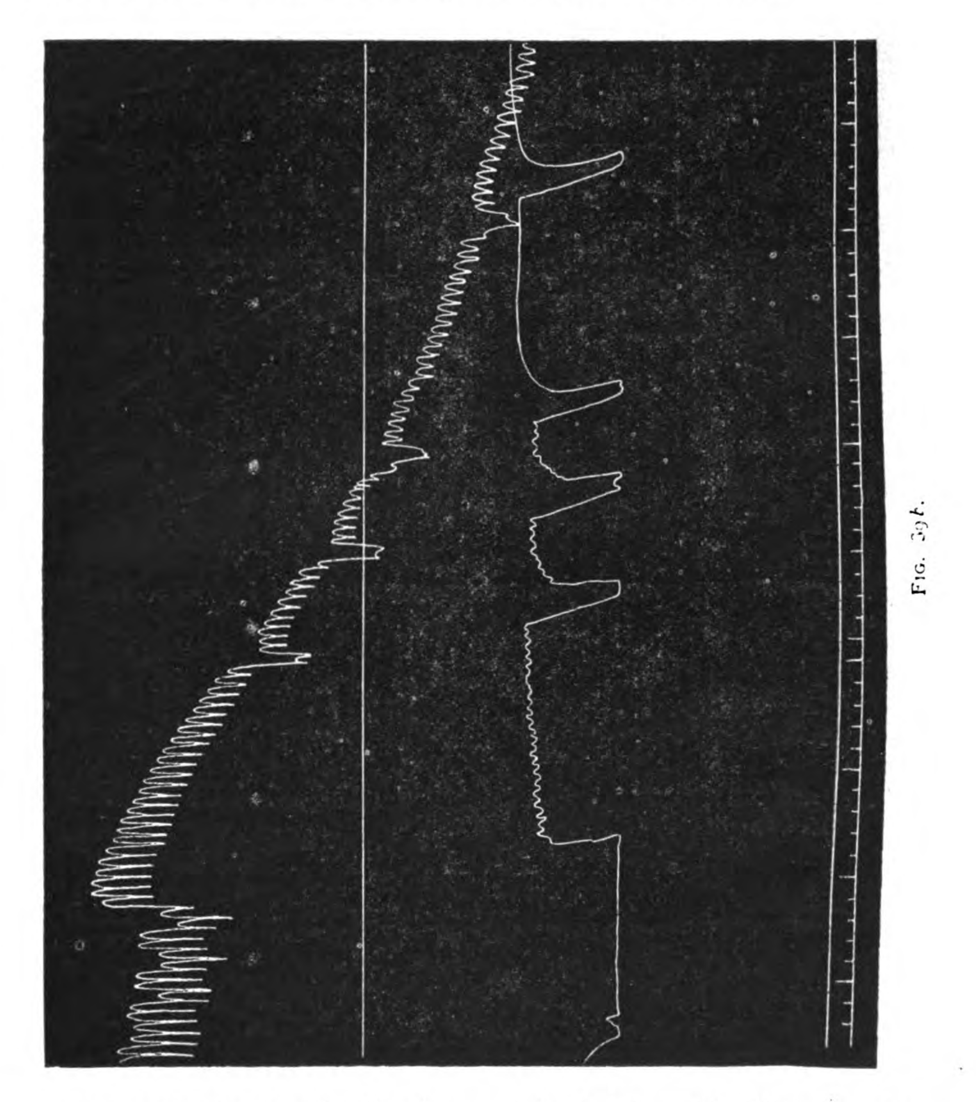


Fig. 39 b.

En revanche, les fig. 39 et 40 montrent les modifications les plus variées de l'appareil circulatoire et de son innervation en même temps que l'apparition de l'œdème.

En résumé, l'absence de modifications du système vasculaire ou ses altérations les plus diverses sous l'influence des métaux combinés à l'iode n'influent en rien la genèse de l'œdème. C'est bien à l'élément métalloïdique qu'il faut la rapporter.

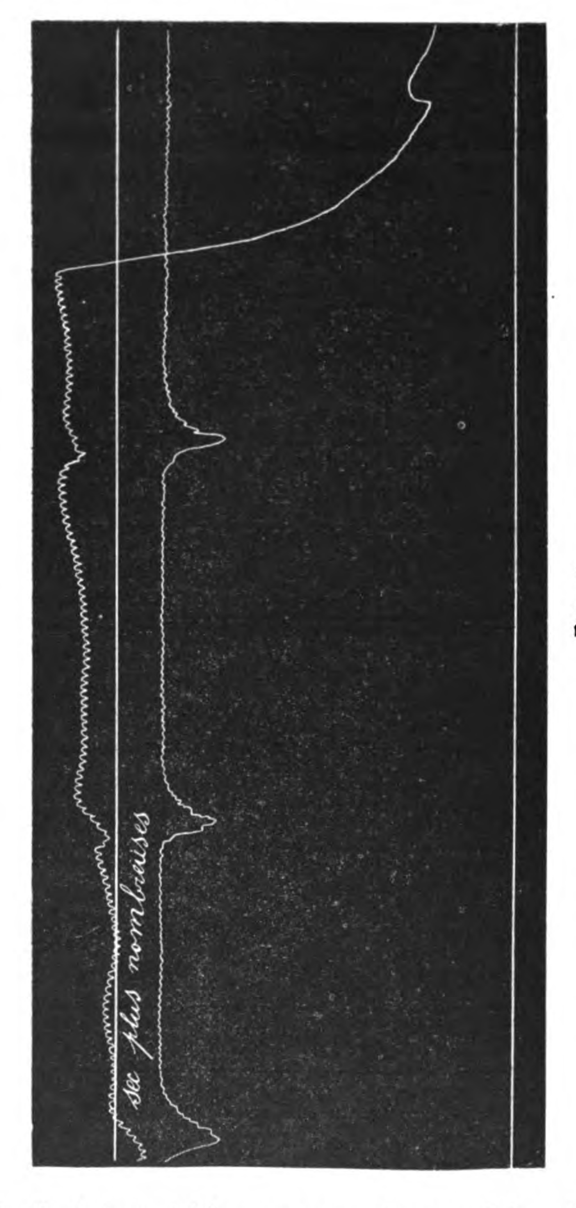


FIG. 40.
Mort par œdème pulmonaire chez un chien à pneumogastriques coupés, intoxiqué par l'iodure ammonique.

Mais il devient évident que cet élément doit agir directement sur la paroi vasculaire. — Serait ce en relâchant cette dernière comme nous en avons signalé plus haut la possibilité? Nous avons vu, en nous occupant des phénomènes circulatoires, tous les faits qui plaident contre

cette hypothèse, notamment l'écoulement très faible du sang après la section des vaisseaux.

Il faut donc bien admettre que cette action sur la paroi vasculaire provoque directement une véritable extravasation ou plutôt une transsudation. — Nous croyons avoir donné plus haut suffisamment de preuves de l'exactitude de cette manière de voir, pour ne pas être obligé de les reproduire ici *in extenso*. — Rappelons seulement l'enrichissement du sang en globules rouges, malgré l'injection de grandes quantités de liquide; la tolérance vraiment colossale de l'arbre vasculaire pour ce liquide, sans augmentation de pression appréciable, et les variations même de cette pression sous l'influence d'une injection unique. Mais si la transsudation était le seul facteur à invoquer dans la production de ce phénomène, on ne comprendrait pas que l'injection de fortes quantités de solution iodurée ne fût pas constamment suivie de la production d'œdème pulmonaire.

Il faut tenir compte non seulement du phénomène de la transsudation en lui-même, mais de la rapidité avec laquelle il se fait et des circonstances qui le déterminent. C'est ainsi que la concentration de la solution et la quantité totale de sel injecté peuvent exercer une grande influence sur l'intensité du phénomène, de même que la rapidité avec laquelle ces solutions sont mises en contact avec un district vasculaire déterminé. Enfin, nous devons tenir compte de la nature même du sel injecté.

Ainsi HEIDENHAIN (*Versuche u. Fragen z. Lehre von der Lymphbildung;* Pflüger's Arch., Bd. XLIX, p. 209), a trouvé que les sels les plus diffusibles sont ceux qui excitent le plus la transudation, ceux qui possèdent au plus haut degré l'action lymphagogue. Les résultats de HEIDENHAIN, concordent avec ceux que H. DE VRIES (*Eine Methode z. Analyse der Turgorkrafte;* Pringsheim's Jahrbücher für wissenchaftl. Botanik, Bd. XV) a obtenus en étudiant l'action de différents sels sur les cellules végétales. — Les sels les plus lymphagogues sont ceux qui, dans une même série de métaux, ont le poids moléculaire le moins élevé. Il s'ensuit que des solutions de même concentration faites avec différents sels d'un même métal, seront d'autant plus diffusibles, par conséquent d'autant plus lymphagogues que le poids moléculaire sera moins élevé, et tout naturellement aussi qu'une solution d'un sel quelconque sera d'autant plus lymphagogue qu'elle sera plus concentrée. — Si nous examinons les résultats de nos expériences à la lumière de ces données, la pathogénie de l'œdème pulmonaire se simplifie singulièrement. — Voyons ce qui se passera quand nous introduirons dans la veine jugulaire une solution saline.

Celle-ci venant en contact avec les parois des capillaires pulmonaires provoquera une transsudation dont l'intensité dépendra de la nature du sel et aussi de la concentration de la solution. — Supposons que la solution employée ait un pouvoir de diffusibilté très faible; la transsudation sera peu active; et la solution sera entraînée dans le torrent circulatoire avant d'avoir provoqué des désordres dans le parenchyme pulmonaire. — Son action se traduira par une transsudation égale dans tous les points de l'économie. Il en résultera une baisse de pression sanguine très nettement visible sur le diagramme D. Cette transsudation ne se traduira pas par un œdème appréciable des tissus. Ceux-ci contiendront la même quantité absolue de liquide, mais la répartition de celui-ci sera différente; il occupe les espaces lymphatiques au lieu d'ocuper les capillaires. La baisse de pression est de longue durée à cause du faible pouvoir lymphagogue de ces solutions.

Supposons maintenant que la solution employée possède un pouvoir de diffusion plus grand; lorsqu'elle arrivera en contact avec les capillaires (dans nos expériences ce sont les capillaires pulmonaires), elle provoquera une transsudation très active et les espaces lymphatiques se gorgeront de liquide qui pourra déborder en quelque sorte dans les alvéoles, provoquer par conséquent de l'œdème pulmonaire. S'il en est bien ainsi le NaCl, qui est beaucoup plus diffusible que l'iodure de sodium, devra pouvoir, à concentration égale, donner plus facilement de l'œdème. C'est ce que les expériences rapportées plus haut confirment d'une manière éclatante.

On pourrait croire que, si l'on injecte d'une façon continue des solutions assez peu diffusibles pour ne pas provoquer de l'œdème, celui-ci pourrait apparaître comme conséquence de l'accumulation des effets de la transsudation.

Deux raisons s'opposent à ce qu'il en soit ainsi. D'abord le fait établi par HEIDENHAIN, que l'introduction d'une seconde dose de solution provoque toujours un effet beaucoup moindre. Ainsi la quantité de lymphe recueillie à la suite d'une première dose de solution étant 24, devient 9 après une seconde dose égale à la première.

En second lieu, la pression sanguine n'étant plus autant influencée par la transsudation moins active, tend à se relever sous l'influence de nouvelles injections et les effets de cette hausse, combinés à la teneur du sang en sel, s'exercent sur les reins et s'y traduisent par une diurèse plus active. C'est là la raison d'un fait qui a semblé si paradoxal à HEIDENHAIN qu'il renonce à l'interpréter. Nous voulons parler de la simultanéité d'une action lymphagogue et d'une action

diurétique. En réalité donc, la contradiction n'est qu'apparente; les deux phénomènes ne sont pas simultanés.

Et cette action diurétique explique en même temps pourquoi la lymphe peut, à un moment donné, contenir plus de sel que le sang, fait que HEIDENHAIN et ses élèves ont considéré, à tort, comme une preuve de l'intervention active des parois des capillaires dans la formation de la lymphe. Ces faits n'ont pas seulement de l'importance au point de vue physiologique pur, ils en ont encore au point de vue thérapeutique. — Ainsi ils permettent d'expliquer la résorption de certaines exsudations : la lymphe plus riche en sels que normalement, enlève de l'eau soit aux éléments des tissus, comme HEIDENHAIN l'a démontré, soit aux exsudations pathologiques. Nous reviendrons plus loin sur ces faits.

Certaines des expériences rapportées plus haut pourraient paraître en contradiction avec ce que nous venons de dire. Ainsi le chien du diagramme A meurt par œdème pulmonaire avec 410 gr. de solution d'iodure sodique, tandis que le chien (diagramme B), de poids beaucoup moindre, meurt, sans présenter d'œdème pulmonaire, avec 700 gr. de solution. Mais on remarquera que chez le premier, les 4 dernières injections ont été pratiquées avec des solutions à 10 o/o, tandis que les premières contenaient seulement 5 o/o de sels, comme toutes les injections faites au chien B. — Or si, comme nous l'avons vu, une seconde injection, de concentration semblable à une première, provoque une excrétion moins active de lymphe, cette sécrétion, au contraire, devient plus active si la solution est plus concentrée (HEIDENHAIN, loc. cit. p. 266). Nous rentrons alors dans les conditions des expériences où nous avons observé de l'œdème.

Mais, nous l'avons dit plus haut déjà, la concentration de la solution n'est pas le seul facteur qui puisse intervenir dans l'activité plus ou moins grande de la transsudation; la rapidité de l'injection peut également exercer une influence. C'est ainsi que le chien du diagramme I meurt avec des phénomènes d'œdème pulmonaire après avoir reçu dans les veines une injection de 100 cc. d'iodure de lithium faite en 23 minutes, tandis que le chien du diagramme J, qui pèse 9 kilogr., meurt sans œdème pulmonaire après avoir reçu dans les veines 550 cc. de la même solution. Mais pour ce dernier, l'injection a été pratiquée beaucoup plus lentement. Proportionnellement à son poids il aurait dû recevoir pendant les 23 premières minutes 300 cc. de liquide, alors qu'il n'en a reçu que 160. — Nous avons déjà expliqué pourquoi les injections ultérieures sont sans effet. Quant à l'action des solutions iodo-iodurées, elle doit être considérée comme étant toujours analogue à celle

des solutions concentrées d'iodure. Elle détermine l'œdème pulmonaire dans tous les cas. — Mais il faut tenir compte très vraisemblablement d'une action propre de l'iode sur la paroi vasculaire. — Les sels fort instables comme les iodures de baryum et d'ammonium, rentrent évidemment dans la même série.

En résumé, les phénomènes d'iodisme suraigu chez le chien sont essentiellement, pour ce qui concerne tout au moins les iodures sans iode libre, sous la dépendance de l'action lymphagogue de ces sels. — Nous avons dans nos expériences éliminé tout d'abord les causes d'erreur imputables à la résorption lors de l'administration par la voie gastrique. Nous avons démontré que malgré cette simplification, le phénomène était encore bien complexe et soumis à bien des influences dont il est difficile de déterminer l'importance chez l'homme. Mais on prévoit d'après ce que nous avons dit, la possibilité d'interpréter certains faits d'iodisme que, faute d'explication, on attribuait à l'idiosyncrasie.

CHAPITRE VIII.

Comment il faut comprendre, d'après les recherches expérimentales, l'action thérapeutique des iodures.

Arrivés au terme de ces longues recherches, il nous reste à étudier les faits cliniques à la lumière des connaissances acquises. — Comme nous le disions plus haut, l'action des iodures n'est mise en doute par personne; seule l'interprétation des faits varie d'un auteur à l'autre. — Or, il n'est pas indifférent d'expliquer l'action d'un médicament de telle ou telle manière; c'est d'une compréhension nette de son mode d'action que résulte une thérapeutique rationnelle établissant scientifiquement les indications et les contre-indications d'un remède. — C'est parce que G. SÉE et HUCHARD ont entrevu l'action vasculaire des iodures qu'ils ont pu étendre leur emploi au traitement de certaines affections vasculaires et cardiaques. — L'interprétation nouvelle que nous donnons de ces faits en l'appuyant sur des recherches expérimentales très nombreuses, nous permet d'étendre encore, en le justifiant, l'emploi de ces médicaments.

Il est évidemment difficile de dire, dans le cas d'action favorable du remède sur une affection déterminée, la part qui revient à l'action de l'iode sur la nutrition et celle qui doit être attribuée aux modifications de la circulation. — C'est là en grande partie une conséquence de l'obscurité qui règne encore sur la pathogénie de certaines lésions

ou de certains symptômes. Mais, même dans les cas qui, *a priori*, paraissent relever d'un traitement ioduré agissant exclusivement soit sur la nutrition, soit sur la circulation, il est possible que les deux actions interviennent en réalité.

Ainsi, la disparition de l'obésité sous l'influence d'un traitement ioduré peut dépendre, à première vue, d'une désassimilation plus complète des matériaux de la nutrition et uniquement de cette désassimilation. Mais il n'est pas impossible cependant que les modifications vasculaires interviennent pour une bonne part. — Pour bien dissocier ces deux modes d'action, il est nécessaire de transporter dans le domaine de la pathologie les faits que nous avons longuement établis dans le domaine physiologique.

Nous avons montré que, sous l'influence des iodures il s'établissait un certain degré d'hydrémie, un certain temps au moins après l'administration du médicament. Cette hydrémie doit nécessairement reconnaître comme cause le draînage des éléments des tissus, grâce aux sels contenus dans les espaces lymphatiques. — Il en résultera que les cellules seront plus complétement débarrassées des déchets de leur nutrition, c'est-à-dire que leur fonctionnement s'exercera dans des conditions plus normales. — Ce nettoyage des tissus n'est pas une fonction particulière aux iodures; il est certain, a priori, d'après ce qui a été dit plus haut, que les chlorures par exemple la possèdent à un degré supérieur. Mais ce qui est particulier aux iodures, c'est leur influence spéciale sur les albumines et peut-être sur les leucocytes.

Il ne faut pas non plus vouloir rapporter l'influence favorable des iodures dans l'asthme à une action unique. — Certes, l'action vasculaire doit prédominer; mais il est bien difficile de comprendre cette action si l'on s'en tient à l'hypothèse d'une simple vaso-dilatation. D'autre part, il est possible que, dans certains asthmes toxiques, le mécanisme décrit plus haut puisse intervenir. — Mais l'action particulière des iodures sur la nutrition, sur la valeur des quotients respiratoires, ne peut-elle avoir une influence dans certaines circonstances? On a cherché à expliquer l'action favorable de l'iode dans l'asthme, en admettant qu'il fluidifiait un exsudat bronchique souvent difficile à expulser avant cette liquéfaction. Certaines observations que nous donnons en détail plus loin, observations recueillies sans idée préconçue, à un moment où nos idées sur l'action des iodures étaient encore fort indécises, certaines observations, disons-nous, montrent que, si l'exsudation bronchique se liquéfie incontestablement sous l'influence des iodures, la disparition

de la partie liquéfiée ne se fait pas uniquement par l'expectoration ; une partie est vraisemblablement résorbée par les vaisseaux sanguins, ce dont témoigne la disparition complète des expectorations pendant la nuit (1). Mais ici encore, nons trouvons une confirmation indirecte de l'effet de transsudation des iodures, action produite par un autre mécanisme qu'une simple vaso-dilatation. Dans les cas de trachéite, rhinite aigues, les vaisseaux des muqueuses enflammées sont dilatés au maximum, et cependant les iodures produisent leurs effets, ainsi qu'en témoignent les observations rapportées plus bas. C'est là une preuve nouvelle qu'EHRLICH s'est trompé quand il affirme que l'iodisme naso-guttural dépend de la destruction des iodures par l'acide nitreux puisque nous voyons la guérison survenir par l'administration du remède, tandis qu'il devrait dans cette hypothèse aggraver les accidents. — Certaines observations que nous relatons plus loin, établissent des faits qui sont également en contradiction avec la manière de voir d'EHRLICH. En effet, certains accidents d'iodisme disparaissent malgré la continuation du remède et quelquefois même malgré l'augmentation de doses. D'autres auteurs ont déjà rapporté des faits analogues. On ne pourrait les interpréter en invoquant comme cause des phénomènes d'iodisme la mise en liberté d'iode au niveau des muqueuses.

Au contraire, leur explication devient facile si l'on admet qu'ils sont dus aux modifications vasculaires dont nous avons parlé, c'est-à-dire, d'une part, à la transsudation de la partie liquide du sang dans les espaces lymphatiques, et, d'autre part, à la résorption des liquides des tissus par cette lymphe plus riche en sels que d'habitude et à sa rentrée dans le torrent circulatoire. Lorsque la transsudation est exagérée, ce qui peut être dû à différentes causes énumérées déjà plus haut (concentration des solutions, rapidité d'absorption et lenteur d'élimination), il se produit de l'iodisme. La résorption explique la disparition de cet iodisme. Mais nous ne voulons pas prétendre que dans ce cas, pas plus que dans la guérison d'un catarrhe préexistant, n'intervienne également un autre facteur; nous voulons parler de l'action leucocytaire des iodures ou plutôt des albumines iodées.

L'interprétation que nous avons donnée des phénomènes circulatoires peut servir à expliquer l'action des iodures dans les affections cardiaques, spécialement dans les cardiopathies artérielles où leur emploi est surtout indiqué. Il n'est pas nécessaire de recourir à l'hypothèse d'une vaso-dilatation pour interpréter cette action. — La baisse de pression plus

(1) Voir observations cliniques.

ou moins considérable qui suit l'administration des iodures peut intervenir pour modifier favorablement le myocarde soit directement, soi indirectement en diminuant le travail du cœur. Mais on comprend aussi que le drainage dont il est parlé plus haut puisse enlever à l'organe central des déchets de nutrition normale ou pathologique, peut-être même favoriser la disparition de certains œdèmes, après les avoir peut-être passagèrement augmentés. Indépendamment de ces effets, l'action particulière de l'iode sur la nutrition peut intervenir pour arrêter des processus de dégénérescence consécutifs à des troubles de désassimilation, c'est-à-dire pour entraver la progression du mal. — L'iode rendant, comme nous l'avons établi, la molécule d'albumine plus labile, plus facilement et plus complétement oxydable, interviendrait pour redresser en quelque sorte un vice de nutrition, dans l'espèce arrêterait le dépôt de graisse dans les tissus.

Pour nous, dans les affections cardio-vasculaires, une part de l'action thérapeutique des iodures revient par conséquent aux modifications de la pression sanguine par un mécanisme différent de celui qui est généralement admis, une autre part revient à l'action lymphagogue de ces médicaments; une autre cause, la plus importante peut-être dans un traitement prolongé, revient à leur influence sur la nutrition des tissus.

L'interprétation de l'action antisyphilitique des iodures est sans doute plus complexe encore et cela surtout à cause de l'ignorance dans laquelle nous sommes de la pathogénie de cette affection.

Disons tout d'abord, et les observations cliniques que nous enregistrons plus loin le démontreront, que nous ne considérons pas les iodiques comme actifs seulement dans la phase tertiaire de la syphilis. Nous les avons vus produire d'éclatants succès non seulement dans les accidents secondaires, mais encore dans les accidents primitifs.

Il est à peine besoin, dès lors, de réfuter cette hypothèse ancienne qui attribuait l'action bienfaisante des iodures à leur influence sur l'élimination du mercure accumulé dans l'organisme par les médications antérieures.

Si les iodures ne réussissaient que dans le traitement de la période tertiaire, on pourrait interpréter leur efficacité par leur action désassimilatrice s'exerçant sur les néoformations pathologiques qui caractérisent cette période; rien n'empêche évidemment, nous l'avons plusieurs fois répété, d'admettre une affixité particulière des éléments de ces néoplasies pour l'iode.

Mais il devient plus difficile d'interpréter l'action des iodures dans les accidents primaires et secondaires de la maladie.

On peut supposer tout d'abord que l'iode agit en s'adressant directement à la cause, au virus dont il provoquerait la destruction.

Cette hypothèse est infirmée par ce fait que l'iodure, en amenant la guérison de l'accident actuel, n'empêche pas l'éclosion d'accidents ultérieurs. Ce n'est donc pas vraisemblablement au virus spécifique que l'iode s'attaque, mais aux produits de son activité.

Toutes les lésions primaires ou secondaires de la syphilis tendent à la guérison spontanée; l'iode ne ferait que hâter le processus de réparation, ce qui peut se comprendre de deux manières : soit par une action directe de l'iode sur les produits du virus syphilitique, soit par une action sur les agents qui, dans l'organisme normal, sont chargés de les détruire, sur les globules blancs du sang.

Répétons encore que l'iode n'agit pas dans ce sens uniquement dans les lésions spécifiques. SCHLEICH (*Ueber die interne Anwendung des Iodkaliums bei der Heilung von Höhlenwunden.* Therap. Monatsh., 1890, p. 538), a interprété par un mécanisme analogue la guérison plus rapide des plaies cavitaires, chirurgicales, spécifiques ou non, sous l'influence de l'usage interne de l'iodure de potassium. Il admet, en effet, que l'iodure favorise la diapédèze, augmente l'activité des tissus et peut ainsi provoquer la résorption de l'exsudat et la disparition des tissus pathologiques ayant une tendance à la dégénérescence graisseuse.

Mais, tandis que pour SCHLEICH la diapédèze est primitive, provoquée seulement par l'iodure de potassium, nous admettons qu'elle n'est qu'un stade secondaire de l'action de cette substance.

En effet, si l'iode agissait primitivement et directement sur les leucocytes, on ne comprendrait pas que son influence fût plus rapide sur des plaies syphilitiques que sur des plaies ordinaires. Il faut donc croire comme nous le faisons, que la diapédèze est provoquée par une combinaison de l'iode avec des substances albuminoïdes, combinaison se faisant plus facilement dans la syphilis à cause de la nature spéciale de ces substances. En d'autres termes, cette différence d'action tient à une différence d'affinité de l'iode pour les albumines normales de ces tissus et pour des albumines plus ou moins modifiées par l'affection préexistante.

C'est l'ensemble de ces faits qui explique l'influence favorable que l'iodure exerce non seulement sur le chancre syphilitique, mais également sur des plaies d'une autre nature, ayant peu de tendance à la guérison. Nous rapportons plus loin des observations qui mettent en évidence cette action bienfaisante.

Mais, pas plus dans la syphilis que dans les autres affections que nous avons étudiées, on ne peut *a priori* déterminer l'action des iodures sur la circulation et sur les phénomènes qui en dépendent. Il est très possible que les lésions secondaires qui sont avant tout des lésions d'hyperémie, de congestion locale, soient influencées par l'action de l'iode sur le virus ou ses produits, mais aussi par les modifications qu'il imprime à l'irrigation des tissus. L'action favorable exercée sur l'évolution de ces lésions par les eaux minérales n'a peut-être pas d'autre raison d'être que celle-là.

Ce que nous avons dit du traitement de la syphilis par les iodures s'applique à leur emploi dans le traitement du psoriasis et de certains eczémas par ces mêmes médicaments. Dans l'un comme dans l'autre cas il faut faire intervenir et l'action sur la nutrition et l'action sur les vaisseaux. Lorsqu'on utilise dans ces affections l'arsenic, on tend à les modifier en redressant un vice de nutrition; lorsqu'on applique localement certains corps modificateurs on essaye de changer les conditions de vascularisation; l'iodure agirait à la fois comme l'arsenic et les modificateurs locaux. Nous relaterons plus loin deux cas de ce genre où l'iodure de potassium a donné des résultats éclatants. Il est certain cependant que l'iodure n'a, pas plus que l'arsenic, la prétention de modifier d'une façon durable les vices de nutrition qui président à l'éclosion du psoriasis et de certains eczémas; mais dans ces cas on peut compter sur son action tout aussi bien et même mieux que sur celle de l'arsenic, lorsqu'il devient nécessaire de l'utiliser.

Il nous reste, avant d'aborder l'étude clinique des affections dans lesquelles nous avons employé les iodures, à nous demander quelles sont les doses à employer et quelles sont les combinaisons auxquelles il faut donner la préférence.

Nous sommes loin des temps où, par crainte de phénomènes d'intolérance et même de véritables intoxications, on n'employait que des doses très faibles d'iodure de potassium. L'expérience a démontré que les petites doses aussi bien et même mieux que les fortes doses provoquaient les accidents d'iodisme aigu, et, en nous occupant de ces derniers, nous avons démontré qu'au point de vue expérimental pur il n'y avait pas plus de raison de les redouter dans un cas que dans l'autre.

Ce n'est donc pas par crainte de l'iodisme que nous devons limiter les doses journalières; c'est à l'étude de l'action physiologique du médicament, d'une part, aux altérations à modifier et aux résultats qu'on espère, d'autre part, qu'il faut s'adresser pour l'évaluation de ces doses.

Or, toutes choses étant égales d'ailleurs, les notions que nous avons acquises jusqu'à présent nous montrent que les effets des iodures seront d'autant plus rapides et d'autant plus marqués que les doses seront plus considérables. Sous ce rapport on pourrait, par conséquent, admettre que les doses les plus fortes seront à préférer, et que l'on ne doit s'arrêter que lorsqu'on approche de la dose toxique proprement dite. Mais nous n'avons aucune donnée exacte au sujet de cette dose toxique chez l'homme; les doses qui ont déterminé des accidents mortels, l'ont fait, en effet, à cause d'accidents secondaires qui éclatent aussi bien avec les petites qu'avec les fortes doses. Ce qui doit donc surtout intervenir dans la fixation des doses maximum, c'est la crainte de lésions du côté du tube digestif.

Ces lésions sont surtout à redouter lorsque l'on emploie des iodures qui, par la nature du métal, ont une action irritante locale considérable. A ce point de vue l'iodure de potassium est de loin le plus irritant de tous les iodures. Aussi doit on se garder d'atteindre ces doses énormes de 30, de 50 et même de 60 gr. qui ont été conseillées par certains auteurs. Si l'on veut éviter dans la mesure du possible l'action irritante locale, il faut, en effet, administrer le médicament dans une quantité assez grande de liquide, et cela sera d'autant plus difficile que les doses seront plus grandes.

Cependant, nous ne considérons pas les doses de 15 gr. par jour que nous avons expérimentées chez nous et chez nos malades, comme des doses exagérées. Nous avons pour habitude de faire absorber ce médicament par prises dissoutes dans 150 à 200 gr. de liquide, le plus ordinairement dans la bière. Cette solution représente par conséquent une dilution de 2,5 à 3 o/o, c'est-à-dire une dilution notablement plus grande que celle DUJARDIN-BEAUMETZ recommande (15 : 250).

Ainsi administré, nous pouvons dire que nous avons rarement vu l'iodure de potassium déterminer des phénomènes d'intolérance gastrique et des troubles intestinaux.

Mais il est des cas dans lesquels ces doses doivent être considérées comme exagérées, d'une part parce qu'elles sont trop fortes pour le résultat que l'on veut obtenir, d'autre parce qu'il faut éviter le gaspillage d'un médicament coûtant en somme assez cher. Supposons, en effet, que, dans le traitement d'une gomme syphilitique, nous ayons obtenu rapidement la disparition du néoplasme par de fortes doses et que nous voulions éviter la récidive; nous n'avons plus à ce moment de motifs pour employer de fortes doses; il ne s'agit, en somme, que d'empêcher, dès leur début, la formation de nouvelles néoplasies; les doses de 2 à 3 grammes pourront suffire.

Ce que nous disons de la syphilis tertiaire s'applique au traitement de la syphilis secondaire et en général à celui de toutes les affections justiciables de l'iodure : il faut employer les fortes doses quand on veut juguler un symptôme, faire disparaître une altération pathologique; mais dès que l'effet désiré est obtenu, il faut employer les doses faibles pour éviter les récidives.

C'est là un principe qui s'applique, répétons-le, à tous les traitements.

Quant à la nature de l'iodure à employer, l'iodure de potassium est un médicament qui jouit depuis si longtemps de la faveur de tous les médecins, qu'il est bien difficile de déconseiller son emploi. Nous ne lui voyons pas cependant d'avantage spécial sur l'iodure de sodium, même dans le traitement des cardiopathies artérielles, puisque dans ces affections c'est avant tout l'élément iode qui intervient.

Nos recherches expérimentales et les quelques résultats cliniques que nous exposerons plus loin tendent même à démontrer que l'iodure de sodium est beaucoup moins irritant pour la muqueuse gastrique et provoque moins facilement de l'anorexie. Ce sont ces considérations qu'il sera bon d'avoir présentes à la mémoire quand les circonstances indiqueront l'emploi de fortes doses.

Pour des traitements longtemps prolongés, nous donnerions cependant la préférence aux iodures de strontium et de calcium. Ces deux sels et surtout le premier, tout en exerçant l'influence ordinaire des iodures, ont sur l'appétit, d'une part, sur la digestion, d'autre part, l'action la plus heureuse. Ce n'est, somme toute, que la confirmation des faits que GERMAIN SÉE, DUJARDIN-BEAUMETZ, BUCQUOY et LABORDE ont avancés autrefois.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle sur ce qui regarde l'administration de l'iodure de rubidium chez les malades. L'emploi en a été vivement recommandé dans ces derniers temps en Allemagne. S'il nous était permis d'exprimer notre opinion à son sujet, d'après nos expériences de laboratoire, nous dirions qu'il n'épargne pas plus les voies digestives que l'iodure de potassium et qu'il n'y a, par conséquent, aucun motif de le préférer à ce dernier.

Les résultats que nous avons obtenus de l'iodure de lithium dans un cas de rhumatisme chronique (voir aux observations de malades) ne nous semblent pas assez décisifs pour nous permettre de donner notre avis au sujet de l'emploi de ce médicament. Nous le soumettons en ce moment à des nouvelles recherches.

Nous nous abstenons de citer plus d'observations concernant le traitement de la syphilis; celles que nous signalons nous semblent assez

démonstratives, pour qu'on admette ce que nous avons déjà dit plus haut, à savoir que l'emploi de l'iodure n'est nullement limité à la période tertiaire de cette affection.

Particulièrement intéressante à ce point de vue est l'observation VIII. dans laquelle nous n'avons eu recours à l'iodure de potassium que pour parer à l'envahissement de l'ulcération qui gagnait toujours malgré le traitement mercuriel.

Nous n'en voulons pas inférer qu'il faille dans le traitement des syphilis primaires et secondaires, préférer les iodures aux mercuriaux. Mais nous pouvons en conclure qu'ils sont tout aussi actifs que ces derniers. Ce sera à des circonstances spéciales à déterminer quel est le médicament auquel on devra donner la préférence.

CHAPITRE IX.

Étude clinique de différentes affection traitées par les iodures.

OBSERVATION I. *Mal de Pott.*

Phénomènes de compression de la moelle. — Melle L...., 35 ans; mère morte de myélite. — Père alcoolique, un peu obèse. En 1891, la malade a été soignée pour des adénites tuberculeuses.

En 1893 la maladie actuelle a débuté par des douleurs névralgiques au niveau du scapulum gauche. Ces douleurs ont gagné peu à peu le bras gauche et la nuque.

En avril, les douleurs très vives résistent à tout (nervins, narcotiques, révulsifs, etc.); elles gagnent le bras droit et finissent par amener une paralysie symétrique des membres supérieurs.

En mai, le cou est trapu, court, large, la tête est un peu inclinée en avant, très peu mobile. — A la suite d'une consultation, on applique un cautère. L'iodure de potassium était administré à doses de 1 à 5 gr. depuis le mois d'avril. Ce médicament a été remplacé par l'arsenic et le sirop d'iodure de fer. — On applique ensuite un collier destiné à soutenir le poids de la tête et à alléger le cou.

En juillet, les douleurs cessent à peu près complétement, les bras reprennent leur mobilité; mais le cou ne se modifie pas.

Le 27 septembre apparaissent assez brusquement des signes de paraplégie. — Akynésie complète; exagération des réflexes patellaires et gastro-cnémiens.

Hyperesthésie. Les phénomènes sont plus prononcés du côté gauche. — Vaste plaie de décubitus au sacrum; cautères, thermo-cautérisation, etc. électrisation, massage, collier sont sans action, sauf sur le décubitus qui s'améliore peu à peu et qui disparaît avant le 1r janvier.

Le 12 octobre, les douleurs reprennent très vives dans la région cervicale et le scapulum gauche. — Traitement arsenical. La miction est impossible. Cathétérisme. Contre la constipation, lavements. — La miction se rétablit peu à peu vers la fin d'octobre. La constipation persiste; elle est combattue par la poudre de réglisse composée.

Le 17 novembre, les douleurs lancinantes dans le scapulum et le bras gauche sont intolérables. — Douleurs excessives à la pression sur les dernières vertèbres cervicales. — L'état des membres inférieurs reste stationnaire. Flexion et extension de la tête d'à peine 10°. Rotation presque impossible. — Mouvement d'inclinaison à gauche du plan médian à peu près nulle, légère à droite (5 à 10°). Diamètre du cou 45,4 cc.

Le 22 novembre on commence à administrer dix grammes d'iodure de potassium par jour... Le 27 novembre on ne constate pas de modification. A peine une trace de larmoiement.

Le 30. Peu de modification. — A peine le réflexe patellaire est-il moins marqué à droite. — On administre alors 15 gr. d'iodure de sodium par jour.

Le 1r décembre, un peu de douleur et de ballonnement du ventre. — Voix rauque, mal de gorge. — On cesse l'iodure.

Le 7 décembre, douleurs intolérables dans le dos. Enveloppements humides.

Le 8. Amélioration des douleurs du dos.

Le 10. La tête est plus mobile. — La malade a une diurèse abondante avec l'iodure, tandis qu'elle urine peu quand elle n'en prend pas. — Réflexes sont moins exagérés. L'appétit revient. — Sommeil bon. On rend 12 grammes d'iodure de potassium par jour.

Le 21. Il n'y a plus que très peu de douleur, à la pression sur la tête humérale gauche. — Rien au dos ou au cou. — Pas de douleurs spontanées. — Cette amélioration a débuté au commencement du mois.

Après 2 ou 3 jours il apparaît des contractions spasmodiques très énergiques et très douloureuses des membres inférieurs.

Le 24 décembre. Hyperesthésie des deux moitiés gauches des membres inférieurs. — Réflexes patellaires normaux surtout à droite. Mobilité de la tête est très améliorée, le cou est moins gros. — Faiblesse musculaire excessive dans le membre supérieur gauche.

Le 27. Réflexe patellaire droit normal. — Paralysie nette du cubital gauche.

Le 1 janvier. La paralysie du cubital s'amende; raideur des membres inférieurs. — La malade refuse de prendre l'iodure (à cause du goût).

Le 6. La raideur et l'akynésie des membres inférieurs augmentent.

Le 21. Les contractions douloureuses, signalées il y a un mois et qui avaient diminué vers la fin décembre, reprennent plus fortes que jamais. (Ces douleurs et ces contractions surviennent toutes les 2 minutes, par accès qui durent plus d'une 1/2 minute).

Le 24. La malade reprend l'iodure de potassium sous un autre nom. Ou donne 9 gr. par jour. — Cou, 41 c.

Le 30. Douleurs de ventre existant depuis une dizaine de jours. — Les mouvements de la tête sont plus faciles. Flexion et extension, 40 à 45°. Flexion latérale de droite à gauche, 45°. Rotation, 45°.

Douleur et raideur des membres inférieurs est moindre depuis 4 jours. Très peu de secousses. — Sommeil bon. Réflexe patellaire droit normal.

Le 4 février. On cesse l'iodure à cause des douleurs continues qui existent dans le flanc droit. Rotation, flexion de la tête augmentent. L'appétit revient excellent pour la première fois depuis octobre.

Le 7. Douleurs de ventre diminuent. Tiraillement des membres inférieurs augmentent.

OBSERVATION II. *Péritonite tuberculeuse.*

Melle X..., constitution chétive, 25 ans. Poids 42 k. Depuis plus de 5 ans, cette malade souffre d'accès d'asthme répétés. — Depuis 2 1/2 ans, il s'est développé une péritonite tuberculeuse sans épanchement. Douleurs vives dans le ventre, à peu près d'une manière continue. — La malade a été opérée à l'hôpital en 1893 et le diagnostic a été posé microscopiquement.

Depuis cette opération, l'asthme, qui avait disparu pendant 6 mois, est réapparu vers le mois d'avril 94.

Les douleurs qui étaient réapparues déjà avant l'asthme sont, depuis ce moment, revenues pour ainsi dire d'une manière continue. — En octobre, bronchite.

Depuis juillet, les douleurs de ventre s'accompagnent d'impossibilité d'uriner nécessitant à diverses reprises l'emploi de la sonde, notamment les 12, 13, 14, 15 décembre. — A ce moment on administre 9 grammes d'iodure de potassium par jour.

Le 20. Asthme. Pouls faible. — 140 pulsations à la minute.

Le 21. L'état général est meilleur. On rend de nouveau l'iodure (6 gr.) que l'on avait supprimé depuis la veille.

Le 22. 9 gr. d'iodure.

Le 23. 12 gr. d'iodure.

On continue à administrer les jours suivants 12 gr. d'iodure.

Du 28 au 31, névralgie et céphalée; toujours des douleurs dans le ventre. — Le 29, un accès d'asthme. La miction est devenue facile depuis le début de l'administration de KI; jusqu'au 11 février on n'a plus dû sonder. — Constipation (1 selle après 4 jours).

On continue l'administration de l'iodure de potassium, 12 grammes par jour et de la poudre de réglisse composée jusqu'au 18 janvier. — La malade a présenté un peu de nausée une 1/2 heure après chaque prise de 3 grammes. L'asthme s'est présenté le 11, le 12, le 14, le 17.

Du 18 janvier au 3 février on continue d'administrer l'iodure de potassium. — Pas d'asthme.

Du 5 au 11 février, la malade reprend sans inconvénient des doses journalières de 12 grammes.

Les deux observations précédentes sont intéressantes à consulter à cause de l'amélioration des symptômes que l'iodure semble avoir produite dans deux cas où la nature tuberculeuse des lésions était bien établie. Peut-être le mal de Pott a-t-il pu voir son évolution modifiée par un mécanisme analogue à celui qui intervient quand on administre de l'iodure pour hâter la guérison des plaies cavitaires. Pour le second, nous ignorons à quoi l'amélioration constatée doit être attribuée.

OBSERVATION III. *Asthme nasal. — Accidents.*

C..., 30 ans, nez en selle, a toujours eu la voix nasonnante. — Depuis 6 à 7 mois, C... souffre d'asthme. — Un spécialiste consulté a constaté une hypertrophie considérable des cornets des deux côtés. L'un obstrue même complètement la narine correspondante. — Réduction des cornets au galvano-cautère est interrompue le 17 octobre par de nouveaux accès d'asthmes. — Le polygala et l'iodure de potassium à la dose de 2 à 4 grammes, qu'on lui a prescrits, ne font aucun effet. — La poudre de Dower est également sans action et le malade est assoupi sans que ni l'asthme ni la toux soient supprimés.

Le 25 novembre on lui donne 12 grammes d'iodure de potassium par jour.

Le 27, le malade est atteint de coryza, de larmoiement, de céphalalgie, d'odontalgie, de douleurs au pied droit et au pied gauche, de même qu'à l'index droit. Ces douleurs sont surtout prononcées la nuit. Palpitations. — Le 28 tout cesse, sauf la douleur au pied droit et le larmoiement. Depuis le 26, l'oppression et la toux ont complètement disparu. Le 30, le malade se considère comme guéri. — Le 10 décembre, l'asthme revient; on recommence à donner 12 gr. d'iodure par jour.

Le 11 (après 10 grammes d'iodure de potassium) douleurs articulaires des doigts, des côtes et du rachis. — Le malade refuse alors l'iodure.

OBSERVATION IV. *Trachéobronchite. — Rhinite, sinusite.*

N.... M...., 50 ans. — La malade tousse beaucoup depuis 4 à 5 jours. Douleur sternale. — Expectoration très difficile, douleur vive dans nez, sinus frontaux et maxillaires. Ne se mouche pas, respire difficilement et la bouche ouverte. Respiration très rude à l'auscultation, râles ronflants nombreux. On prescrit 12 grammes d'iodure par jour. Le surlendemain la malade se trouve beaucoup mieux. Il reste seulement une trace de sinusite maxillaire à droite. Rien à gauche ni au front. — Expectoration facile. — Quelques ronchus dans la poitrine. On continue 12 gr. d'iodure par jour.

Le 11. Respiration à peine rude; sensibilité à la pression à la racine du nez.

OBSERVATION V. D... *Pharyngo-laryngotrachéite chronique* avec épaississement mamelonnaire de la muqueuse, hypertrophie de l'amygdale linguale surtout à gauche, et parésie de la corde vocale gauche.

Toux fatiguante, quinteuse depuis un an, accès d'asthme répétés.

Sous l'influence de 15 gr. d'iodure par jour, en trois jours les accès ont été coupés et la poitrine s'est débarrassée de ses râles.

OBSERVATION VI. *Chancre syphilitique.*

C..., 21 ans, garçon d'une constitution robuste. Vu pour la première fois le 15 novembre; il était atteint depuis une dizaine de jours d'un chancre induré du gland; ganglions inguinaux très durs et très volumineux. Léger phimosis; écoulement purulent sous la calotte.

Prescription : 15 gr. d'iodure de potassium par jour.

Le 21. Le malade est revu; il n'a pris son médicament que le 16, le 17, et le 19; puis l'a cessé, ayant eu des vommissements le troisième jour. État local non modifié. Sur notre conseil, il le reprend aux mêmes doses; mais, comme il s'en trouve bien, il en reprend sans venir me voir; le premier janvier il me fait savoir qu'il est à peu près guéri. Je le revois le 4 février seulement; mais il ne porte plus qu'une cicatrice peu apparente; prévenu de l'éruption roséolique, il déclare n'en avoir pas constatée et avoir continué la médication pendant un mois sans inconvénient.

OBSERVATION VII. *Chancre syphilitique de durée anormale.*

G. 19 ans, arrive le 19 octobre avec un paraphimosis irréductible avec écoulement purulent sous la calotte, induration du rebord préputial du

gland du côté gauche, perceptible au travers du prépuce; ganglions durs et volumineux dans l'aîne gauche; tout cela remontant à 15 jours.

Traitement : injections répétées de permanganate de potassium à 1/2000 sous la calotte; pilules de protoïodure de mercure.

Le malade ne revient que le 5 janvier, a pris très irrégulièrement le mercure; les lésions n'ont pas rétrocédé, au contraire; le prépuce semble même encore plus dur et l'écoulement plus épais.

Prendra 15 grammes d'iodure à partir de demain, tous les jours.

Le 10, l'induration a diminué; on peut découvrir une bonne partie du gland. Le malade continue le traitement.

Le 15, la calotte est facilement réductible. On constate alors l'existence d'une cicatrice rose, récente, indurée du rebord du gland.

Le malade n'a plus été revu.

OBSERVATION VIII. *Chancre syphilitique phagédénique.*

T...., 33 ans, a présenté 15 jours après un rapport suspect une petite érosion douloureuse au niveau du frein. Arrive à la consultation le 3 septembre avec une ulcération du frein, à bords indurés, accompagnée d'adénite.

Traitement : lavages quotidiens au sublimé à 1/3000; pansement à la poudre d'aristol; pilules de protoiodure (6 ctg. par jour).

Le 25 septembre, revient avec des lésions très étendues. Le frein a été complétement emporté; le 1/4 inférieur du gland est entamé par une ulcération profonde, à granulations molles, rougeâtres, saignant facilement; bords toujours indurés. Le malade avoue d'ailleurs avoir été très irrégulier dans le traitement.

Prescription : cessation de tout traitement local, sauf des lavages au sublimé; 15 grammes d'iodure de potassium tous les jours.

Le 1r octobre, l'ulcération a diminué de moitié. Continuation du traitement.

Le 8 octobre, l'ulcération a complétement disparu. Roséole syphilitique. Le malade prend encore la même dose d'iodure pendant 8 jours, puis cesse tout traitement.

Il nous revient le 25 janvier suivant, avec des plaques papulo-érosives de la marge de l'anus, qui cèdent en quinze jours aux mêmes doses d'iodure. Le malade n'a présenté, sous l'influence du traitement, qu'un peu de céphalalgie gravative et d'angine sans coryza; ces mêmes accidents et un peu de raucité de la voix se sont présentés lors du second traitement. Les deux fois il a présenté des douleurs périarticulaires au niveau des poignets et des genoux; ces douleurs consistent en une sensation de constriction, de lourdeur, ne s'exagérant pas par la pression.

Elles ont apparu dès le 2e jour du traitement, ne se sont pas aggravées dans la suite et ont tout à fait disparu de deux à trois jours après la cessation de l'iodure.

OBSERVATION IX. *Syphilides papulo érosives du nez, de la bouche et de l'anus.*

D.... F...., homme de 26 ans, très robuste.

En juillet a présenté un chancre induré du frein, chancre qui a cédé en quelques semaines aux frictions mercurielles comme traitement général et à l'iodoforme comme traitement local.

Le 10 septembre, apparaissent autour du nez, de la bouche et de l'anus des syphilides papulo-érosives. Potion mixte (6 c. à soupe par jour). Application locale de la pommade suivante :

Alumnol	gr.	1
Dermatol	»	3
Vaseline	»	30

Le 28, cautérisation des plaques au moyen de nitrate d'argent.

Le 27 et le 28, cautérisation au thermo-cautère.

Le 4 octobre, pommade au précipité rouge.

Le 13 octobre, on prescrit des emplâtres mercuriels d'UNNA qui sont continués jusqu'au 27.

Le 27, les lésions ont plutôt empiré malgré l'emploi continué de la potion mixte et des applications locales précitées. Elles sont recouvertes de croûtes qui se reproduisent continuellement. On supprime tout traitement local et l'on fait absorber au malade une dose journalière de 10 gr. de KI.

Le 3 novembre, les plaques se détergent; la peau est rouge et mince à leur nivean. Nous prescrivons des doses quotidiennes de 12 gr. 50 de KI.

Le 10, toutes les lésions ont disparu; la peau, après lavage à l'eau chaude, paraît un peu plus rouge que normalement. Traitement supprimé.

Vers Noël, les mêmes accidents se reproduisent, mais le malade ne revient que le 2 janvier. Le traitement ioduré (15 gr. par jour) est alors repris. Le 9 il ne reste presque plus trace de lésion; la peau est un peu plus rouge; le 14 elle est normale. Le malade demande à continuer 12 gr. d'iodure par jour et déclare n'avoir été incommodé à aucun moment du traitement.

OBSERVATION X. *Glossite syphilitique.*

L...., 39 ans, syphilitique. Chancre induré il y a cinq mois et demi. Présente actuellement, depuis deux mois, une glossite intense

avec épaississement de la langue et fissures très profondes qui rendent la mastication et la déglutition extrêmement pénibles. Le traitement local (cautérisation au nitrate d'argent, chlorate de potasse) n'a rien donné, l'origine spécifique du mal ayant été méconnue.

Pendant trois semaines le malade est soumis à un traitement mercuriel (frictions, puis pilules de protoïodure (6 ctg. par jour) sans le moindre succès; puis nous essayons l'iodure, à la dose de 15 gr.par jour, pendant trois semaines.

Au bout de ce temps, la guérison est radicale, l'état général est infiniment meilleur; l'appétit est relevé; les digestions sont faciles. Le malade n'a souffert que d'un peu de coryza.

OBSERVATION XI. *Syphilides papulo-érosives de langue et des lèvres.*

V...., 30 ans. Accident primitif remonte à un an et demi. Présente depuis six mois des papules érosives de la muqueuse buccale et linguale que le malade traite avec une persévérance très relative par des cautérisations au nitrate d'argent et des doses de 2 à 4 ctg. de sublimé corosif à l'intérieur.

Le malade se soumet, assez irrégulièrement d'ailleurs, au traitement ioduré. Il prend tous les jours de 4 à 15 gr. d'iodure de potassium et au bout de 8 jours se déclare complétement guéri. Il a présenté de la céphalalgie frontale, du coryza, de l'angine au début du traitement. Ces accidents ont disparu le dernier jour.

Le malade a eu dans la suite plusieurs récidives qui ont également cédé au traitement ioduré. Chaque fois les accidents d'iodisme ont reparu.

OBSERVATION XII. *Psoriasis syphilitique.*

Mme D..,., 28 ans, mariée depuis un an, nullipare. A présenté au printemps les accidents secondaires (roséole, plaques muqueuses).

Le 22 novembre, elle présente du psoriaris palmaire; le jour même elle prend 9 gr. d'iodure de potassium; 12 le 23, 15 le 24, le 25 et le 26.

Le 26, les plaques psoriasiformes ont presque tout à fait disparu. La malade continue à prendre tous les jours ses 15 gr. d'iodure. Le 30 novembre et le 1r décembre, elle accuse un peu de douleur au talon et une sensation d'engelure (termes employés par la patiente), aux cuisses, aux jambes et au métacarpe.

Le 2 décembre, le psoriasis a complétement disparu, de même que les accidents que nous venons de signaler. La malade continue à prendre 15 gr. d'iodure par jour pendant 10 jours sans éprouver le moindre symptôme désagréable.

Le 25 décembre, la guérison s'est maintenue.

OBSERVATION XIII. *Syphilis papuleuse des doigts. Bronchite.*

M. A...., 38 ans, houilleur.

Traité depuis le 19 octobre pour bronchite avec pleurodynie. Pharyngite intense.

Le 29. Bronchite généralisée; râles humides fins à la base droite. Température axillaire 38°8. Toux quinteuse fatigante avec expectoration difficile, provoquant des vomissements; peau brûlante, transpiration la nuit. Syphilis papuleuse des doigts. Pouls 110.

Traitement : Ventouses sèches, potion expectorante.

Le 13, statu quo. 15 gr. d'iodure de potassium .

Le 2 novembre, a beaucoup transpiré; expectoration facile; beaucoup moins de râles à la base droite; râles à peu près disparus dans le restant de la poitrine. Température 37°7. Pouls 97. Les plaies se détergent. Le malade a éprouvé hier une céphalalgie intense et ne veut plus prendre que 8 gr. d'iodure par jour.

Le 8, les lésions des doigts ont disparu pour ne laisser qu'un peu de rougeur. Quelques râles sous-crépitants persistent à la base droite.

Le 23, la peau est normale; les lésions de la base droite ne sont pas modifiées. Le malade est soumis depuis à un traitement créosoté.

OBSERVATIONS XIV. *Syphilis de la langue et du voile du palais. (Plaques muqueuses.)*

Mme B...., ne peut donner de renseignements sur le moment où les accidents primaires ont éclaté. Mari avoue la syphilis qu'il aurait contracté il y a 8 ans.

Syphilides papulo-érosives de la langue et du voile du palais.

Le 3 janvier, la malade commence à prendre tous les jours 12 gr. d'iodure de potassium.

Le 7, *statu quo*. La malade n'a pas eu de symptômes désagréables autres qu'un peu de constipation. Celle-ci cède d'ailleurs facilement à l'ingestion d'un verre d'eau froide pris le matin au réveil.

Le 14, la guérison est complète.

Le 16, elle s'est maintenue.

OBSERVATION XV. Mme T. J., 43 ans. *Syphilis remontant à 6 ans.* Perte de substance de l'aile droite du nez. La malade se plaint de violentes douleurs au bregma existant depuis 8 jours. On lui prescrit 15 gr. d'iodure de potassium par jour. Le lendemain du 1r jour d'administration elle présente du larmoiement et un coryza léger. La malade continue quandmême à prendre l'iodure. La céphalalgie a disparu dès le 1r jour d'administration. Les phénomènes d'iodisme avaient cédé le surlendemain.

OBSERVATION XVI. *Onyxis syphilitique.*

B...., célibataire, 30 ans, lamineur.

Le 3 novembre, on voit le malade pour la première fois. Plusieurs ongles sont absents. On donne 9 gr. d'iodure pro die.

Le 14, a un peu de coliques et de larmoiement. Cesse le médicament le 19.

Le 16, même état, reprend 12 gr. d'iodure, Le 17, n'a plus ni coliques, ni larmoiement (15 gr. d'iodure).

Le 18, les ongles reparaissent là où ils semblaient absents.

Le 24, le malade va très bien; les ongles qui étaient malades sont devenus normaux. Ceux qui étaient absents sont revenus à la moitié de leur grandeur. On suspend l'iodure de potassium.

Le 3 décembre, le malade dit avoir eu de la roséole qu'il attribue à des excès alcooliques. Il a pris de l'iodure de potassium (15 gr.). Le 5 il n'a pas trace de rien à la peau. On cesse l'iodure.

Le 11, il reprend encore de l'iodure. L'onyxis s'améliore toujours. Il y a peut-être un peu d'acné iodique. On cesse KI. (Les deux ongles atteints au début sont normaux; les autres sont en très bon état).

Il reprend le 7 janvier l'iodure à la dose de 9 gr. par jour. Le 15, les ongles sont à peu près revenus à tous les doigts et à tous les orteils. Plusieurs qui étaient alors absents au début sont absolument normaux. (Quand ce malade a été vu pour la première fois les ongles manquaient : 1° à plusieurs orteils; 2° à tous les doigts de la main droite, excepté au pouce; 3° totalement au petit doigt et au médius de la main gauche).

OBSERVATION XVII. *Syphilis. Plaques muqueuses. Gomme du bord pupillaire de l'iris.*

Mme D...., mariée, plusieurs enfants. Affection gagnée de son mari.

Le 23 j., malade présente syphilides à la vulve et à l'anus. Névralgie faciale et temporale intense. Elle prend successivement la potion mixte, des pilules mercurielles et frictions mercurielles. Liqueur de Van Swieten, phénacétine, salipyrine, aconitine, frictions chloroformiques. Pas de résultats, sauf une gastrite, qui dure encore le 5 novembre. Ce jour-là, je constate des syphilides autour de l'anus, sur les grandes lèvres, au pourtour de la vulve. Ganglions rétro-mastoïdiens. Névralgie intense. Malgré l'état de l'estomac, la malade demande à prendre le remède que j'ai prescrit à une personne qu'elle connaît; je fais mes réserves sur les accidents possibles. (J'en suis à mes premiers essais).

Elle prend 10 grammes le premier jour; 12 gr. 50 les jours suivants.

Le 19, il ne reste à la place des anciennes plaies qu'une peau sèche et rougeâtre. Plus de névralgies.

Le 14, la guérison est complète. Il y a eu constipation depuis 3 jours. La malade a eu le second jour un peu de douleur du genou.

Vers la fin novembre (la malade a cessé l'iodure depuis le 14), diarrhée un jour ou deux. Douleur sourde et continue du ventre.

Le 21 décembre, la malade revient avec une éruption papuleuse du cuir chevelu et des plaques muqueuses à la marge de l'anus. Elle reprend l'iodure de K., 15 gr. pro die. Les accidents ont disparu après 8 jours.

Le 12 janvier, conjonctivite.

Le 18, signes d'iritis. Atropine et sulfate de zinc.

Le 23, un oculiste trouve une gomme au bord pupillaire de l'iris. Il prescrit de l'atropine, des compresses chaudes et le mercure. Je remplace ce dernier par l'iodure (15 gr.).

Le 26, la gomme a beaucoup diminué. Il reste seulement une petite proéminence au pourtour de la pupille. Douleurs ciliaires disparues, gonflement palpébral diminué. On continue 12 gr. d'iodure.

Le 30, presque plus rien de visible même avec atropine. Injection de la conjonctive. Plus de gonflement palpébral.

OBSERVATION XVIII. *Syphilis datant de près de 20 ans.*

M...., 60 ans.

29 novembre. Le malade a, depuis le mois de mai, des douleurs lancinantes très vives au bregma et aux ***apophyses mastoïdes surtout à gauche.*** Pression extrêmement douloureuse. De même, depuis le mois d'août, douleurs des cuisses, des côtes, du sternum. Douleurs spontanées et à la pression. Depuis des années, selles absolument décolorées, régulières, ventre ballonné. Le malade a pris sans succès Hg (frictions), HgI^2, potion mixte et 6 gr. de KI pro die. Je prescris 12 et 15 gr.

3 décembre. Coryza, larmoiement, otorrhée à gauche, céphalalgie intense. Constipation depuis le 13 (la première fois depuis des années). Rétention d'urine depuis 12 heures, mais plus aucune douleur, notamment à l'apophyse mastoïde gauche qui était très douloureuse.

11 décembre. Depuis le 3 tous les accidents ont cédé : la rétention d'urine, après enveloppement humide, le reste spontanément. A cessé le médicament le 6. Mais aujourd'hui les douleurs reprennent dans le bregma, apophyses mastoïdes et côtes, quoique moindres. Il reprend l'iodure. Le 13 il a pris seulement 9 gr. — Il n'a plus qu'un peu de douleur à la pression sur l'apophyse mostoïde gauche. — 12 gr. d'iodure.

Le 19. N'a plus rien qu'une douleur très obscure à la pression. — Cesse l'iodure.

OBSERVATION XIX. *Syphilis très ancienne du pharynx et de l'épiglotte.*

M. B... Il y a 8 ans, chancre induré. Durée, 12 semaines. 1 an après, taches et papules jambe et avant-bras.

Il y a 6 ans, alopécie et 2 plaies sur la tête.

Il y a 4 à 5 ans, syphilis de la langue.

Depuis 4 à 5 ans, voix rauque et peu à peu aphone.

Il y a 2 ans, la malade ne savait ni parler ni avaler.

6 mois avant ma première visite, les aliments reviennent par le nez. 2 mois plus tard, le malade ne sait presque plus boire et n'avale rien de solide. Aphonie complète. Faiblesse extrême. Il reste 4 semaines sans rien prendre.

Le 17 novembre :

A l'examen on constate des lésions spécifiques à n'en pas douter; vaste ulcération partant du pharynx et s'étendant jusqu'à l'épliglotte. — Du bord droit de l'épiglotte part un gros repli qui s'étend en arrière, comprend le repli anatomique aryténo-épiglotique et va jusqu'au pharynx. Il masque la région aryténoidienne du larynx. — On ne voit que les 2/3 antérieurs des cordes vocales qui sont très rouges. — On prescrit iodure de potassium, 12 gr. par jour.

Le 22. Voix plus claire, une plaque dans le fond du pharynx paraît se déterger. Le malade avale très bien.

Le 27. Le malade ne rejette plus les aliments par le nez. Aphonie très diminuée; seulement de la raucité.

Le 4 décembre. La déglutition et la phonation sont très faciles. On suspend l'iodure. Badigeonnage avec glycérine iodée dans le pharynx.

Le 7. Le malade n'allant pas mieux redemande l'iodure, 12 gr., puis 15 le lendemain.

Le 14. Il avale facilement. Toux. Se plaint seulement d'un tiraillement électrique allant du pharynx au coude. Il continue à prendre 15 grammes d'iodure, Déglutition parfaite. Voix parfois claire, parfois rauque. Pas d'aphonie.

Le 30. Le malade se porte bien, boit, mange et travaille comme il y 10 ans; se sent fort.

Le 28. Enrhumé depuis 3 jours, suspend l'iodure mais le reprend le 29.

Le 10 février. Va très bien; a pris en tout, depuis le 14 novembre, 200 gr. d'iodure.

OBSERVATION XX. *Psoriasis vulgaire.*

M. L.., 28 ans; santé bonne; pas d'antécédents syphilitiques.

Présente depuis plus de dix ans du psoriasis.

Psoriasis punctata au front. Psoriasis ancien (squames abondantes et peau très pigmentée) à la région cervicale latérale depuis l'oreille et l'apophyse mastoide jusqu'à la clavicule; lésions un peu moins étendues à droite qu'à gauche.

Mêmes lésions à la face antéro-externe du bras gauche, au pli du coude droit, au cou de pied surtout de la jambe gauche.

Cet individu a été soumis à plusieurs genres de traitement sans résultat. Le 6 février il commence à prendre 12 gr. d'iodure de potassium par jour et continue jusqu'au 10 inclus; le 9 au soir *après la 15e dose* (de 3 gr.) il ressent un peu de de mal de gorge, une céphalalgie légère. Le ventre est un peu douloureux. Cet état persiste avec constipation jusqu'à notre visite, le 11 au matin. Le 10 au soir il a vomi 2 fois et depuis lors a présenté une toux modérée et un peu de raucité de la voix.

Le 11 au matin, l'état est le suivant :

Au front, on ne constate plus trace de plaques psoriasiques; au toucher seulement la peau est un peu plus rugeuse que normalement. Pour toutes les autres régions, l'amélioration est considérable : la teinte brune pigmentée ou rouge a notablement pâli; à certains endroits on ne distingue plus les endroits précédemment malades de la peau normale; la peau y est presque lisse; à d'autres encore il persiste des squames, mais bien moins abondantes que le 6 févr.

L'affection, de l'avis du malade lui-même, n'est plus reconnaissable.

Le malade continue le traitement.

OBSERVATION XXII. *Eczéma fissuraire suintant des doigts.*

V. K..., 33 ans, coiffeur; pannicule adipeux très épais.

A présenté depuis le 1r août un eczéma fissuraire suintant des doigts et des membres inférieurs. Divers traitements ont été essayés sans succès; le dernier (saupoudrer les parties malades avec : poudre de talc, 15 gr., oxyde de zinc, 5 gr., aluminol, 1 gr.) a guéri presque entièrement les membres inférieurs, sans rien modifier aux lésions des doigts.

Les doigts, au contact continuel des ciseaux et des cheveux voient même leur état s'aggraver, bien que le malade porte des gants pour éviter ce contact.

A partir du 6 novembre prend quotidiennement 15 gr. d'iodure de potassium.

Le 16, la peau est normale partout, ferme, polie, sans fissures, sèche, à peine un peu plus rouge.

OBSERVATION XXII. *Asthme essentiel.*

Mlle R. ., 13 ans, présente depuis plusieurs années, tous les hivers, des attaques de bronchite, avec accès de dyspnée pendant la nuit. L'enfant est de constitution délicate et présente un prurigo d'Hébra qui atteint son maximum d'acuité quand la poitrine est libre, qui devient moins pénible, au contraire, quand les accès d'asthme éclatent. La morphine et le chloral calment seuls les accidents respiratoires. Des doses de 2 à 3 gr. par jour restent sans effet.

Sous l'influence d'un traitement arsenical les lésions cutanées ont disparu depuis 9 mois, sans que l'asthme ait reparu.

Le 25 janvier se produit un nouvel accès d'asthme très intense. La poitrine est encombrée de râles sibilants; les lèvres sont un peu cyanosées.

On prescrit 15 grammes d'iodure de sodium à prendre dans la journée. Le lendemain la dyspnée et les râles ont complétement disparu.

Le 29, nouvel accès pour lequel nous prescrivons des doses journalières de 5 grammes d'iodure de calcium. Amélioration le 30; guérison complète le 1r février.

Ni l'iodure de sodium, ni l'iodure de calcium n'ont produit d'effet secondaire desagréable.

OBSERVATION XXIII. Mme V..., 50 ans. *Insuffisance aortique. Accès d'angine de poitrine.* L'iodure de potassium avait été précédemment administré à la dose de 3 gr. par jour. On devait le supprimer après un certain temps, à cause des troubles des voies digestives

Soumise à des doses journalières de 10 grammes d'iodure de potassium, cette femme n'a plus présenté d'accès d'angine de poitrine pendant cinq semaines, alors qu'auparavant ces accès se présentaient au moins tous les 8 jours. Les voies digestives sont restées pendant tout ce temps en très bon état.

On suspendit alors l'administration d'iodure, mais 15 jours plus tard un nouvel accès se produisit qui nous força à reprendre l'administration de l'iodure de potassium.

L'appétit ayant alors un peu diminué, nous résolûmes de remplacer l'iodure de potassium par l'iodure de strontium que nos expériences chez le lapin nous avait démontré être d'une inocuité absolue pour les voies digestives, malgré l'opinion de Laborde qui le considère comme irritant à cause de sa facile décomposition.

L'échantillon que nous avions était d'une stabilité remarquable. Ses solutions ne jaunissaient pas à la lumière après plusieurs jours.

La malade a parfaitement supporté des doses journalières de 10 gr.

de ce médicament. L'appétit semble même s'être relevé sous leur influence; il n'y a pas eu de phénomène d'iodisme.

Depuis qu'on a commencé à l'administrer (2 mois) les accès d'angine ne se sont plus reproduits.

Les lésions cardiaques (souffle diastolique au foyer aortique, déplacement du choc du cœur en dehors de la ligne mamillaire) ont naturellement persisté.

L'intérêt de cette observation, comme celui de la précédente, réside dans l'effet favorable de l'iodure à haute dose sur des accès d'angine de poitrine et d'asthme. Mais la dernière est plus intéressante encore parce que l'iodure de strontium employé semble avoir exercé une action favorable sur les voies digestives. Ce n'est là d'ailleurs qu'une confirmation des résultats que SÉE, DUJARDIN-BEAUMETZ et d'autres ont obtenu dans le traitement de certaines dyspepsies par l'administration d'autres sels de strontium, surtout du lactate.

OBSERVATION XXIV. M. de N...., 59 ans. *Asthme humide.*

Le malade souffre depuis plusieurs années d'un asthme intense. Expectoration filante très abondante. Suffocations la nuit. Souffle diastolique à la pointe du cœur. Renforcement du second ton à l'orifice pulmonaire. Pouls irrégulier. — Traitements nombreux et variés. Digitale, strophantus, expectorants, terpine, balsamiques, morphine, etc.

Prend 15 grammes par jour pendant 8 jours; il n'a plus eu qu'un accès de suffocation, alors que les jours precédents il avait souffert nuit et jour. A l'auscultation les râles ont disparu. Le malade dit que le remède a commencé par le faire expectorer un jour, puis l'expectoration a cessé de suite. Il a suspendu le remède; un accès après 3 jours. Il demande à reprendre son iodure.

Les observations qui précèdent ont un intérêt particulier ; elles montrent très bien ce que doit être le traitement ioduré dans l'asthme. C'est, répétons-le, aux fortes doses qu'il faut s'adresser quand on veut juguler l'affection, quand on veut empêcher l'accès du lendemain. Peu importe à ce moment l'état du cœur; les observations XVIII et XXIV sont en effet relatives à des malades qui souffraient d'une affection cardiaque provoquant chez l'un des accès d'angine de poitrine, chez l'autre des accès d'asthme cardiaque et qui, tous les deux, ont vu leurs accès coupés en quelque sorte par de hautes doses d'iodure.

Un autre fait qui se dégage principalement des observations XXV et XXVI, c'est que les iodures dans les cas de congestion très intense des voies respiratoires ne provoquent pas plus facilement des accidents

d'iodisme. Si l'hypothèse d'EHRLICH était exacte, on devrait, à priori, quelle que soit la cause de cette congestion, s'attendre à voir éclater ces accidents, puisque toute congestion de la muqueuse respiratoire provoque la formation de nitrites.

Des observations intéressantes encore sous ce rapport sont celles que nous relatons plus haut (obs. IV et V), dans lesquelles un état congestif des voies respiratoires a été plutôt favorablement modifié par l'administration des iodures. Dans l'observation III les accidents qui ont éclaté n'ont pas été des accidents respiratoires comme on aurait pu le craindre, mais des douleurs articulaires que l'on observe d'ailleurs fréquemment avec de fortes doses d'iodure.

Le malade qui fait l'objet de cette observation a d'ailleurs subi dans la suite de nouvelles cautérisations qui semblent avoir amené la guérison définitive.

OBSERVATION XXV. *Trachéobronchite aiguë chez un adulte.*

Le 13 novembre. On administre 5 grammes d'iodure de potassium.

Le 14 » » » 8 » » »

Le 15 » 10 gr.; le 16 12 gr. 50; le 17 15 gr.

Le malade a présenté du gonflement et du picottement de l'œil gauche, — de la douleur de tête, mais il ne tousse plus la nuit. On continue 10 grammes d'iodure par jour.

Le 21 il existe du gonflement des yeux et de la face.

Le mal de gorge augmente. Raucité de la voix également.

Le 22, le malade se porte bien.

Le 23, le malade n'a plus aucun des accidents signalés. Il persiste seulement de la toux modérée le jour, nulle la nuit. La raucité de la voix persiste (le malade l'a toujours eue).

OBSERVATION XXVI. *Trachéobronchite aiguë.*

M.... D., forgeron, 50 ans. — Vu le 29 janvier. Depuis 8 jours ce malade souffre de trachéobronchite. Toux intense. Expectoration difficile, épaisse. Douleur sternale. Râles ronflants et sibilants partout. — On donne 9 grammes d'iodure de potassium le premier jour; 12 gr. les jours suivants.

Le 1r février, le malade est entièrement guéri; on ne trouve plus rien à l'auscultation; il déclare avoir beaucoup toussé et beaucoup expectoré le 30 et le 31. Il a bien dormi du 31 au 1r et au réveil il s'est trouvé guéri. — La douleur sternale avait disparu depuis l'avant veille.

OBSERVATION XXVII. *Pneumonie en résolution.*

Mme M...., 29 ans, bien réglée il y a 15 jours. — Plusieurs enfants. Le dernier sevré il y a un an.

Souffre d'une affection qui a débuté le 19 novembre par des frissons, de l'abattement, de la céphalalgie, de la pleurodynie, de la toux sèche contenue.

Le 20. Pouls vibrant, 122 pulsations à la minute. Pneumonie à la période d'état au lobe inférieur gauche. Température 38°. On administre la salypirine. Au soir, le pouls est à 132 à la minute. Température 38e4. On prescrit la digitoxine o gr. 002. — Quelques crachats rouillés. La pleurodynie diminue. Le 21 à midi le pouls est à 128. Température 38°5. Digitoxine, 0,002. La malade prend le dernier milligramme de digitoxine à 8 heures. Pouls 103. Température 38°8.

Le 22 matin. Pouls 95. Pleurodynie disparue. Température 38°9. Le soir, pouls 106. Température 39°3. Toujours matité et souffle depuis le milieu de la fosse sous-épineuse jusqu'à la base. Souffle sec.

Le 23 matin. Pouls, 105. Température, 38,9. Pleurodynie. Salipyrine, 6 gr. — Digitoxine, 0,002. Le soir, la pleurodynie est nulle. — Pouls régulier, égal, 88. Température, 38.9.

Le 24. La pleurodynie revient depuis 3 heures matin. Râles fugaces sous l'angle de l'omoplate. — A part cela, pas de modification. Pouls, 96. Température, 38.7. Ventouses. — Salipyrine, grogs.

Le 25. Statu quo. — Pouls, 89. Température, 38.

Le 26. Statu quo. Pouls 68. Température 36,4.

Le 27. Pouls 70. Souffle sec. Matité absolue. Pas un seul râle. 9 gr. KI.

Le 28. A 6 heures soir, a pris 9 gr. KI dans de la bière. A la base, respiration presque normale; plus haut vers l'angle de l'omoplate, râles humides et à peine un léger souffle. (La toux était sèche depuis le 21.)

Le 30. Pouls 78. Peau bonne. Plus de toux ni d'expectoration. Pas de râles. Son, vibration thoraciques et bruits respiratoires normaux partout.

OBSERVATION XXVIII. L...., 2 ans. 28 Décembre. A eu rougeole. — Le malade est guéri depuis 15 jours, sauf une adénite cervicale énorme. — Le 29, 0,80 KI; le 30, 1 gr. 20. Le 31, on me dit que l'enfant est guéri depuis la veille.

OBSERVATION XXIX. M. .., 25 ans. *Scrofulose depuis 2 ans*; 3 fistules depuis un an.

27 octobre. Énorme adénite cervicale sous-maxillaire. Fluctuation. Ouverture.

28. Tension disparue; pus sanieux. Traitement iodoformé.

29. Pansement humide.

30. Pansement humide. Teinture d'iode.

2 Novembre. Injection de teinture d'iode.

4 Novembre. Statu quo. Le malade est vu á un moment où le médecin n'ayant pas de quoi faire un nouveau pansement, est forcé de remettre le vieux drain et les anciennes pièces de pansement. On prescrit l'iodure de potassium 7 gr. 50; le 5, 10 gr.; le 6, 12 gr. 50; le 7, 15 grammes.

Le 11. Le malade, qui a pris des doses journalières de 15 gr., d'iodure, a présenté un léger coryza et du larmoiement peu intense. Pas de coliques; constipation depuis 3 jours. On enlève le pansement qui n'a pas été renouvelé; le drain est expulsé de la plaie. *Pas de fistule.* Peau rouge. Adénite tuméfiée un peu dure, réduite de moitié. Les anciennes également.

Le 17. A peine trace de gonflement; les ganglions sont mobiles isolément. La croutelle qui existait le 11 est réduite au tiers. Quand on l'enlève, on trouve en dessous la peau saine, un peu rouge. Pas trace de pus. Le malade a continué des doses journalières de 15 gr.

Le 15 janvier. Le malade se porte bien; ni fistule, ni cicatrice rouge. Adénite presque nulle.

OBSERVATION XXX. A...., 9 ans. — *Tubercule scrofuleux.* — Père mort de tuberculose pulmonaire. — Cet enfant est depuis longtemps porteur de tubercule à la région temporale .

3 Novembre. Excision. Pansement iodoformé. Le 20, le 23, pus saineux. Enlèvement des sutures. Pansement humide. Le 25, l'enfant paraît guéri..

Le 23 décembre. Tubercule flasque sort de l'ancienne cicatrice. Destruction au thermocautère.

Le 24. Nouvelle cautérisation au thermocautère.

Le 27. Récidive. — Iodure de potassium 3 à 6 gr.

Le 30. Le malade prend 6 grammes d'iodure. Tubercule disparu. Plaie cicatricielle mince et rouge.

Le 6 janvier. Le malade a présenté un peu de coryza. Cicatrice mince mais de bel aspect. — Prendra 7 gr. 50 par jour.

Le 13. Malade ne ressent rien d'anormal. Peau à peu près normale.

OBSERVATION XXXI. K.... *Névralgie occipitale et temporale ancienne depuis plus de 3 ans.* Pas de syphilis.

Le 19 novembre, 10 gr. d'iodure de potassium.

Le 20, le 21, doses de 12 gr. 50 par jour. Le 21 un peu de larmoiement. Coryza intense. Salive abondante et salée. Enrouement. La nuit, douleur excessive aux tempes et aux dents. Le matin, le malade va bien, sauf de la douleur à la pression aux tempes. Pas de conjonctivite; le coryza a disparu. Prendra le soir 1 gr. 25, 4 fois et demain 12 gr. 50 d'iodure.

Le 24. Tous les symptômes ont disparu ou à peu près. Coryza nul. Pression temporale douloureuse mais très légèrement, Le 28, le malade est absolument guéri, après avoir pris quotidiennement 15 gr. d'iodure de potassium depuis le 24, sans le moindre inconvénient.

Le 1r décembre. Le malade ne souffre plus. Il a cessé l'iodure depuis le 28.

Le 8 décembre. Récidive, mais peu intense. Jusqu'au 20 janvier il y a encore eu quelques récidives (une ou deux fois).

Les observations XXIX et XXX confirment ce que nous avons dit de l'influence des iodures sur l'évolution des plaies et les vues de SCHLEICH sur leur influence sur la guérison des plaies cavitaires.

Il est plus difficile de donner une interprétation des résultats observés dans le cas de névralgie ancienne (XXXI). Nous avons enregistré cette observation surtout à cause de l'allure spéciale des accidents d'iodisme et de l'action favorable que semble exercer sur ces accidents la continuation de l'iodure de potassium à hautes doses. — L'absence de ces accidents dans le cas suivant nous a semblé remarquable, en même temps que nous jugions ce cas intéressant à cause de l'existence d'une affection valvulaire grave

OBSERVATION XXXII. *Embolie, suite d'affection cardiaque.*

Mme B. .., 49 ans, ménopause il y a six ans; a souffert dans sa jeunesse d'accidents rhumatismaux après lesquels se sont développés chez elle des troubles variés (œdème des malléoles, essoufflement, palpitations, tendance à la syncope) tenant à une affection valvulaire Souffle systolique à la pointe; choc du cœur en dehors du mamelon. A été atteinte depuis deux ans d'accidents apoplectiques tenant à des embolies cérébrales, ayant laissé une paralysie durable du membre inférieur droit avec exagération des réflexes.

A pris à titre d'essai pendant six semaines 12 gr. de KI *pro die* sans que les symptômes décrits se soient amendés, mais sans éprouver le moindre accident d'iodisme.

OBSERVATION XXXIII. *Embolie cérébrale, suite d'affection cardiaque. Accidents d'iodisme après* 2 gr. KI.

B..., 55 ans, employé d'usine. Insuffisance mitrale ancienne; a présenté à différentes reprises des accidents d'embolie ; dernier accès, le 29 octobre.

Le 18 novembre, la parole est encore un peu embarrassée. Cœur bien un peu irrégulier, mais le pouls est égal (90 à la minute). Pas de signes éloignés d'insuffisance cardiaque. Poitrine tout à fait libre.

Le 20. Il prend en une fois 2 gr. de KI. Une heure après, il commence à ressentir des effets d'irritation du côté de la gorge; deux heures plus tard il reprend une seconde dose identique à la première et qui augmente l'irritation pharyngienne.

Le 21. L'aphonie est presque complète; déglutition très douloureuse; toux sèche, extrêmement fatigante; rougeur vive, diffuse du pharynx; pouls (20) presque régulier. — Gargarisme au borax; enveloppement humide du cou; le malade demande à cesser le médicament.

Amélioration de tous les symptômes d'iodisme le lendemain. Guérison complète, le 24.

OBSERVATION XXXIV. *Rhumatisme articulaire aigu.*

Mme G..., 51 ans, a eu sa dernière attaque de rhumatisme il y a 18 ans.

Le 19 juillet, elle présente les premiers symptômes d'un rhumatisme articulaire siégeant aux poignets, au genou droit, aux deux pieds et accompagnés de douleurs cervicales.

Salicylate de soude, 6 grammes *pro die.* Pommade salicylée *loco dolenti.*

Le 21. Les douleurs ont diminué; la malade prend 4 grammes de salicylate par jour.

Le 31. Les douleurs aux deux genoux deviennent plus fortes. La malade commence à prendre 6 gr. de salipyrine par jour.

Le 4 août. On ne constate aucune modification des symptômes.

Le 7 août. Les genoux, les poignets restent entrepris. 6 grammes de salipyrine.

Le 9. L'amélioration est très nette, bien qu'il persiste un gonflement douloureux du poignet gauche et des articulations métacarpo-phalangienne droites.

Le 13. Statu quo. On reprend la salipyrine et l'enveloppement humide.

Le 17. Légère amélioration.

Le 24. Les voies digestives sont en mauvais état. On supprime la salipyrine; application de teinture d'iode.

Le 1r septembre. La malade va mieux; le 5, elle est atteinte d'une nouvelle poussée aiguë; le 15, le poignet, le métacarpe et le genou sont toujours douloureux.

Le 14 novembre. Les phénomènes locaux persistent; on conseille un massage léger.

Le 1r décembre. On ne constate aucune modification; le 18 non plus; ce jour-là on prescrit 12 grammes d'iodure de potassium à prendre chaque jour. Le 21 et le 22, elle présente de la céphalalgie, des douleurs dentaires, surtout prononcées dans la mastication, des douleurs qui semblent plus vives que d'habitude dans les genoux, les poignets et les métacarpes. *La dose journalière est portée à 15 grammes*. Le 23, la céphalalgie et les douleurs dentaires ont disparu. Le 24, toutes les douleurs ont disparu. Le 27, elle cesse de prendre le médicament. Le 1r janvier, la guérison persiste.

OBSERVATION XXXV. *Rhumatisme chronique.*

Mme E. C., 23 ans, malade depuis deux ans. Au début, douleurs à l'épaule droite, puis dans les articulations de tout le corps, jusqu'aux articulations de la mâchoire. Ces douleurs n'ont jamais cessé complétement. Actuellement forts gonflements aux deux poignets et à toutes les articulations des doigts. Gonflement des articulations tarsiennes. Ces gonflements n'ont jamais complétement disparu, mais ils ont diminué quelquefois. Douleurs aux talons, la nuit très fortement. Menstruation régulière. Urines pâles abondantes. Appétit faible. Pouls 84. A employé salicylate, antipyrine, fer, arsenic, iode, emplâtre de Vigo, massage, sans grand résultat. Bains salés (à partir du 26 XI). On donne 15 grammes d'iodure à partir du 26 novembre. Cette dose journalière est continuée huit jours. Pas de coryza. Léger acné. Urines abondantes, 3500 gr.. Pouls irrégulier le 3 XII.

On rend 15 gr. par jour jusqu'au 10 XII, Pouls régulier, 96. Légère diminution des articulations, douleurs aux poignets. On cesse l'iodure jusqu'au 17. Du 17 au 2 I, 15 gr. par jour; les articulations sont très diminuées; douleurs aux articulations du pied, au poignet, au talon. On prescrit encore 15 gr. jusqu'au 11 avec 0,80 de salicylate 4 fois par jour. Pouls régulier, 104.

Le 18. La malade pâle. Langue saburrale. Pouls régulier. Elle n'a pas été incommodée par l'iodure. On prescrit l'iodure de lithium, 1 gr. à 1 gr. 25 par jour par poudre de 15 à 20 ctgr. Le pouls

est régulier. La diurèse abondante. Les articulations diminuent lentement. On continue ce traitement. Cette malade a pris 615 grammes d'iodure en 41 jours.

OBSERVATION XXXVI. V.... C , 51 ans, ancien houilleur. — Bronchite chronique qui a débuté il y a 4 ans. Hémorrhagie pulmonaire il y a 3 ans. Expectoration noire renfermant du charbon *(anthracose pulmonaire)*, suffocations fréquentes surtout la nuit. Difficulté de marcher par suite d'essoufflement. Râles sibilants à gauche. Pouls 104. Pas de souffles au cœur. Toux faible. A été traité par une foule de remèdes.

On prescrit 15 grammes d'iodure. Le quatrième jour on me dit que le malade est pris d'hémorrhagies pulmonaires. Celles-ci, très violentes, cessent après deux jours. Mort après douze jours sans nouvelles hémorrhagies.

Nous avons déjà signalé antérieurement la possibilité pour les iodures d'agir sur les lésions tuberculeuses à la façon de la lymphe de Koch. Nous pouvons en tous cas admettre que, l'iodure a pu, par les modifications qu'il entraîne, provoquer les hémorrhagies.



TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHARMACIE ET DE TOXICOLOGIE
A L'UNIVERSITÉ DE GRONINGUE (PAYS-BAS).

Sur l'action toxique du Rabelaisia philippinensis Pl. et du poison de flèche des Negritos de Luzon

PAR

le Pr P. C. PLUGGE.

Il y a près de deux ans (juin 1894), nous recevions du Dr VAN EEDEN, directeur du musée colonial d'Haarlem, un morceau d'écorce de tronc, pesant environ 60 gr. et provenant, d'après les indications, du *Rabelaisia philippinensis* Planchon ou *Lunasia philippinensis* Blanco, plante qui serait employée par les Negritos des îles Philippines pour la préparation de leur poison de flêche.

Le Dr VAN EEDEN nous pria de lui donner quelques renseignements sur la nature et l'action du principe actif renfermé dans cette écorce. Afin de pouvoir satisfaire à cette demande, nous avons institué comme *recherches préliminaires* les expériences suivantes :

1° 10 Gr. de l'écorce pulvérisée furent extraits à sept reprises par de l'eau au bain-marie. Le septième extrait seulement ne détermina plus chez les grenouilles des phénomènes d'intoxication sensibles. En outre, l'écorce extraite par l'eau était devenue inoffensive, car les autres moyens d'extraction ne nous donnèrent plus de poison.

Les différents extraits aqueux à réaction acide furent réunis et réduits par évaporation à un petit volume, environ 40 cc., qui fut filtré et réuni ensuite dans un entonnoir à extraction. Ce liquide acide fut agité alors successivement avec de l'éther de pétrole, du benzol, du chloroforme, de l'éther, un mélange de chloroforme et d'éther, de l'alcool amylique purifié. Tous ces liquides ne laissèrent après évaporation qu'une

quantité très minime ou même nulle de résidu. Le chloroforme parut avoir dissout le maximum de substance; il donna un résidu qui détermina chez les grenouilles la même action que l'extrait aqueux primitif de l'écorce. Le liquide, après avoir été traité par ces différents dissolvants, fut rendu alcalin par l'addition d'ammoniaque, puis traité à nouveau par le benzol, le chloroforme et l'alcool amylique. Ces liquides ne déposèrent encore après évaporation qu'un résidu insignifiant.

Les réactifs généraux appliqués sur ces minimes résidus ainsi que sur la solution aqueuse, donnèrent un résultat négatif, d'où il résultait manifestement que le principe toxique n'est pas un *alcaloïde*.

Comme l'extrait concentré, après les traitements précités, était encore très toxique, il fut soumis à une purification ultérieure. Par l'addition d'une solution basique d'acétate de plomb, il se produisit un précipité presque blanc qui fut recueilli, lavé et ensuite décomposé par l'hydrogène sulfuré. La substance ainsi obtenue n'était pas toxique. Par contre, le liquide, dont on avait précipité l'acétate en excès, était encore très toxique pour les grenouilles. Après avoir essayé par d'autres méthodes encore de précipiter le poison, entre autres par l'addition de tannin, nous nous sommes décidé à employer la solution purifiée, incolore pour des recherches chimiques et physiologiques. Nous sommes parvenu, par l'application de divers réactifs, à démontrer que le principe toxique de l'écorce de Rabelaisia appartient très probablement à la classe des *glycosides*. Les expériences instituées sur les grenouilles comme telles, ou après avoir mis le cœur à nu, démontrent que ce poison auquel nous donnerons dorénavant le nom de *Rabelaisine*, constitue un poison énergique du cœur; même à des doses extrêmement petites, la rabelaisine provoque des mouvements péristaltiques très caractéristiques dans le cœur, auxquels succède l'arrêt en systole parfaite.

2° Dans une seconde série d'expériences, 10 gr. de la poudre d'écorce furent extraits de même avec de l'eau, les différents extraits réunis, filtrés et réduits par évaporation à un volume de 25 cc. Le liquide jaune brun de réaction légèrement acide qu'on obtient ainsi, renferme donc par cc. les principes solubles de 0,4 gr. d'écorce.

Une série d'expériences instituées avec cette solution sur des grenouilles et des lapins démontrèrent la toxicité considérable de cet extrait aqueux de l'écorce de Rabelaisia; nous donnerons plus loin la description détaillée de cette intoxication, et nous nous contenterons ici de relever le fait que les phénomènes provoqués par cet extrait aqueux sont absolument identiques avec ceux que provoque un extrait alcoolique de la substance-mère, et que les phénomènes par l'un et par l'autre

extrait sont identiques à ceux déterminés par la substance purifiée du nº 1.

Au mois d'août 1894, je pus annoncer au Dr Van Eeden, que, d'après le résultat de ces *recherches préliminaires, l'écorce du Rabelaisia renferme un seul glycoside très toxique, agissant sur le cœur à la manière de la digitaline, de l'antiarine, etc., par conséquent une substance appartenant au groupe des digitalines.*

A ma connaissance, l'écorce du Rabelaisia n'avait pas encore été l'objet de recherches et nous résolûmes donc d'en faire une étude plus approfondie. Afin d'obtenir les matériaux nécessaires à ce sujet nous nous sommes adressé au Dr Alex. Schadenberg, de Manila, qui s'est fait connaître entre autres par une description des flèches empoisonnées des Negritos, le priant de nous envoyer, si possible, une quantité notable de l'écorce en question. Le Dr Schadenberg, dont la mort prématurée, hélas! nous fut annoncée il y a quelques semaines, eut la grande obligeance de nous faire parvenir environ 1700 gr. d'écorce, quantité qui nous permit de continuer nos recherches.

Entre temps parurent également dans différentes revues quelques petites notices qui apportèrent quelque lumière sur cette écorce encore peu connue. En novembre 1894, parut le livre du Prof. Lewin : *Die Pfeilgifte*, qui contient à la page 127 quelques particularités sur cette écorce. En janv. 1895, E. Merck, donna dans ses *Berichte über das Jahr* 1894, une courte description de l'écorce du Rabelaisia philippinensis. Nous apprîmes ainsi que de courtes notices avaient déjà paru antérieurement sur cette plante et son écorce, entre autres celles de A. Loher, dans *Apotheker Zeitung*, 1891, p. 347, qui décrivit la plante sous le nom de *Rabelaisia philippinensis* Planchon (syn. *Lunasia philippinensis* Blanco, *Lunasia amara* Bl., *lilocarpus amara* Bl.), appelée par les indigènes *Abuhab*, ou aussi *Lunas* (contre-poison), *Paït* (amer), arbre appartenant à la famille des *Xanthoxylaceæ* Ensuite elle est mentionnée par le Dr A. B. Meyer, dans le Musée royal ethnographique de Dresde (1893). Le Dr Meyer signale entre autres que le prof. Rosenthal, d'Erlangen, a examiné au point de vue de son action et lui a communiqué à ce sujet que « l'extrait aqueux renferme un poison cardiaque très énergique, un 0,01 gr. tuant une grenouille. En dehors de l'action sur le cœur, il n'y a pas de symptômes toxiques. Chez les mammifères surviennent de la dyspnée et des convulsions, mais seulement comme effet consécutif à la paralysie du cœur. » Enfin en 1895 parut la dissertation de Carl Gärtnero, élaborée dans le laboratoire du prof. Rosenthal d'Erlangen, et ayant pour titre « Beobachtungen über die

physiologische Wirkung eines neuen Pfeilgiftes, dessen sich die Negritos auf der Insel Luzon (Philippinen) bedienen. Erlangen, 1895. »

Le résultat des recherches de Rosenthal et Gärtner concordent absolument avec celui que j'avais communiqué au Dr Van Eeden, déjà au mois d'août 1894, comme résultat de mes recherches préliminaires.

Quoique au moment où je reçus l'envoi du Dr Schadenberg, nos connaissances sur l'écorce du Rabelaisia se fussent complétées à certains points de vue, on n'avait encore rien publié sur la nature chimique de ce principe toxique.

Rosenthal et Gärtner avaient expérimenté exclusivement avec l'infusé aqueux de l'écorce; ils ne mentionnent nullement si le principe actif est un alcaloïde, un glycoside, une substance indifférente, ou quelque chose d'autre. Nous décidions donc de chercher à jeter quelque lumière sur ce point par l'analyse de ce nouvel envoi de matériaux.

Préparation. A cet effet 1500 gr. d'écorce grossièrement pulvérisée furent extraits à six reprises par de l'eau; les extraits furent réunis, concentrés par l'évaporation dans le vide, purifiés par précipitation avec l'acétate plombique neutre et basique. Le filtrat incolore est débarrassé ensuite du plomb en excès par précipitation avec le phosphate sodique, puis réduit à nouveau à un petit volume par évaporation dans le vide. En agitant le liquide sirupeux à diverses reprises (24 fois) avec du chloroforme, nous extrayons déjà une partie du principe toxique. Nous le desséchons ensuite avec du sable pur et la poudre ainsi obtenue est encore extraite pendant assez longtemps par du chloroforme dans l'appareil de Soxhlet; nous isolons ainsi encore une partie du poison, toutefois il en persiste encore dans la poudre, car l'infusé aqueux possède encore toujours l'action très toxique.

Propriétés. Tandis que le dépôt laissé par le chloroforme ayant servi aux premières extractions contint encore des impuretés à côté de la rabelaisine et se présenta sous forme d'une matière amorphe légèrement jaune, le résidu des extractions ultérieures par le chloroforme était parfaitement incolore et avait une tendance à la cristallisation. Dans un des cristallisoires qui avait été placé un certain temps dans un dessicateur, la masse restante présenta un grand nombre d'aiguilles cristallines longues et minces. Si le cristallisoire était exposé à l'air pendant un certain temps sans être couvert, les aiguilles cristallines si facilement solubles dans l'eau, se liquifiaient à nouveau. La réaction de Lassaigne donna un résultat négatif, d'où il résulte que la substance ne renferme pas d'azote. L'addition à la solution claire dans l'eau d'acide

sulfurique dilué détermine un trouble; en neutralisant ensuite avec la sonde, l'ébullition avec le réactif de FEHLING donne un précipité rouge d'oxydule de cuivre. Même en traitant directement la solution de rabelaisine par la lessive de soude, ce qui détermine une coloration jaune intense du liquide, la décomposition a lieu, car la réduction du sel de cuivre se produit ensuite.

De ces réactions, ainsi que des réactions de coloration mentionnées ci-dessous, nous pouvons conclure que la rabelaisine est un *glycoside non azoté*.

Une partie de la substance purifiée fut employée ensuite pour déterminer la manière de se comporter vis-à-vis d'un grand nombre de réactifs. Comme résultats principaux de ces recherches nous signalons :

1° *L'acide sulfurique concentré* donne immédiatement avec le résidu incolore une coloration brune intense, qui ne s'est pas encore modifiée après une heure.

2° La solution verte de *permanganate de potassium* dans *l'acide sulfurique concentré* détermine d'abord la même coloration brune que l'acide sulfurique, mais immédiatement après apparaît une très belle coloration violette, relativement stable.

3° *L'acide sulfurique et le thymol* donnent après quelque temps une coloration rouge, comme pour les glycosides en général.

4° *L'acide sulfurique et le naphtol* donnent d'abord une coloration brune qui devient peu à peu bleu noir.

5° *L'acide sulfurique et le furfurol* donnent une coloration intense, d'abord d'un rouge violet, ensuite d'un beau bleu indigo.

6° *L'acide sulfurique et la vanilline* donnent après quelque temps, surtout à la périphérie du liquide une coloration verte, qui passe ensuite au bleu.

7° *L'acide sulfurique et l'aldéhyde anisique* donnent d'abord une coloration rouge violet qui de la périphérie vers le centre devient d'un beau bleu.

8° *L'acide sulfurique et l'aldéhyde homosalicylique* donnent peu à peu une coloration brune intense; plus tard les bords deviennent encore verts.

9° *L'acide sulfurique et le pipéronal* déterminent d'abord sur les bords de la solution et ensuite dans tout le liquide une coloration verte jusqu'au vert bleu, analogue à la réaction de coloration de l'acide sulfurique avec la vanilline.

Comme l'acide sulfurique concentré lui-même donne avec la rabelaisine une coloration brune intense qui masque quelque peu les autres colorations, nous avons employé avec avantage pour les réactions 2°, 5°, 6°, 7° et 9°, l'hydrate de l'acide sulfurique, $H^2SO^4 + H^2O$; pour les

réactions 3°, 4° et 8° l'acide sulfurique concentré, H_2SO_4, est plutôt à recommander.

La solubilité de la rabelaisine dans l'eau par rapport à sa solubilité dans d'autres liquides est très importante; il n'y a que le chloroforme qui l'enlève à la solution aqueuse; toutefois la solution aqueuse qui a été agitée à 25 reprises différentes par du chloroforme, est encore très toxique. Par conséquent, si l'on dissout ce poison d'après la méthode de STAS-OTTO ou de DRAGENDORFF, la majeure partie de la rabelaisine se retrouvera encore dans le liquide aqueux qui a déjà été traité par les différents dissolvants. La rabelaisine est facilement soluble dans l'alcool.

La quantité de substance pure que nous avons pu isoler de la quantité totale de l'écorce (au delà de 1,5 kgr.), est beaucoup trop petite pour nous permettre d'instituer d'autres recherches sur les propriétés physiques et chimiques; même la détermination de sa composition, de son poids moléculaire, des produits de décomposition, etc., ne purent être faites pour la même raison. Vu la quantité que nous avons obtenue dans notre extraction faite avec beaucoup de soin, il paraît probable qu'une analyse complète exigerait qu'on travaille sur une quantité d'au moins 50-75 kgr. d'écorce, quantité qu'on obtiendra sans doute difficilement vu la rareté relative de l'écorce.

ACTION. La toxicité si considérable de la rabelaisine nous engagea, malgré la petite quantité de substance obtenue, à entreprendre l'étude de la nature de l'action toxique. La rabelaisine constitue un poison énergique du cœur, ainsi qu'il résulte de nos *recherches préliminaires;* elle doit prendre place dans le groupe de la digitaline, non seulement en tant que glycoside non azoté, mais aussi de par la nature de son action. Déjà la quantité extrêmement minime de 0,008 milligr. de rabelaisine détermine des symptômes caractéristiques d'intoxication sur le cœur de la grenouille, parmi lesquels s'observent avant tout les mouvements péristaltiques et finalement l'arrêt en systole complète.

Tous les autres symptômes qu'on observe chez les grenouilles intoxiquées, nous paraissent être de nature purement secondaire, c'est-à-dire comme une conséquence de l'arrêt du cœur, et non pas, *ou tout au plus pour une part tout à fait secondaire,* dus à une action directe du poison sur sur les organes ou tissus correspondants. Parmi les symptômes qui apparaissent généralement chez les grenouilles intoxiquées par la rabelaisine, il y a à citer les suivants : quelques minutes après l'injection sous-cutanée, irrégularité et diminution de la respiration qui présente

plus tard des alternatives d'arrêt et d'activité, pour s'arrêter finalement d'une manière définitive. Chez certains individus apparurent des mouvements convulsifs caractéristiques de la tête, avec rétraction des globes oculaires; toutefois nous n'avons jamais observé de convulsions générales ni du tétanos, ni des contractions musculaires fibrillaires. Quelquefois seulement, survinrent des mouvements de vomissement, après quoi l'animal resta quelquefois pendant quelque temps la bouche ouverte; on observe alors que les muqueuses labiale et buccale sont manifestement pâles et anémiées.

Bientôt on observe que l'animal qui est généralement immobile dans la position assise, présente les premiers symptômes de la paralysie; la tête s'abaisse, les pattes antérieures présentent un trouble de la motilité avant que les pattes postérieures soint entreprises. L'animal réagit encore toujours par des mouvements énergiques aux excitations appliquées sur la peau. Peu à peu les pattes antérieures se paralysent complètement tout en conservant la sensibilité, car si on les excite à ce stade de l'intoxication, des mouvements surviennent dans les pattes postérieures seulement. La paralysie s'étend ensuite du centre vers la périphérie et bientôt les excitations mécaniques les plus énergiques ne déterminent plus aucun mouvement.

Tous ces phénomènes paraissent avoir pour cause l'arrêt du cœur, le poison lui-même n'y intervient pas *ou à peine*, comme le démontrent les expériences de contrôle instituées sur des grenouilles non intoxiquées auxquelles nous avions ligaturé, ou même excisé le cœur. De pareilles grenouilles se comportent extérieurement d'une manière si analogue aux grenouilles intoxiquées par un 0,1 — 0,2 cc. de la solution de rabelaisine (0,4 — 0,8 mgr., par conséquent une dose qui arrête rapidement le cœur) que l'énumération des symptômes présentés seraient presque une répétition des phénomènes signalés plus haut pendant l'intoxication.

Autopsie. Si on fait l'autopsie des animaux immédiatement après la disparition de toute excitabilité réflexe, on trouve toujours le cœur en arrêt, soit en systole soit en demi-systole. Dans ce dernier cas il arriva assez fréquemment qu'après l'ouverture du thorax, au moment de l'accès de l'air, le cœur passa bientôt à l'état de systole complète et trancha par sa coloration absolument blanche sur les organes environnants. Les poumons sont toujours légèrement roses, le foie et les veines très distendus sont très foncés; les muscles lisses de l'intestin réagissent à la compression avec une pincette, par une contraction localisée énergique, tout comme chez des animaux normaux.

Si l'on décapite ensuite l'animal et qu'on enfonce une aiguille dans la moelle épinière, il n'apparaît le plus souvent aucune trace de mouvement dans les extrémités, quoique l'examen consécutif des nerfs et des muscles (n. ischiadicus et m. gastrocnemius) à l'aide des courants induits de l'appareil de Du Bois-Reymond, démontra que ces organes sont encore relativement bien excitables. Si la décapitation et la destruction de la moelle sont faites un peu plus tôt, alors on voit survenir des contractions plus ou moins énergiques des extrémités. D'autre part, si l'on applique les courants induits sur les nerfs et les muscles un peu plus tard, par ex. une heure après la disparition de toute excitabilité réflexe, on constate que la paralysie a envahi plus ou moins complètement tous les organes périphériques. Il en résulte qu'il s'agit ici d'une paralysie descendante, se propageant dans un sens centrifuge.

L'aspect extérieur des grenouilles empoisonnées n'est pas ou est à peine modifié au moment où le cœur s'arrête; nous nous sommes convaincu à diverses reprises de ce point. L'animal avec le cœur en arrêt respire encore et exécute encore des sauts énergiques sous la cloche en verre où il se trouve. Peu à peu seulement se développent, après l'arrêt du cœur, les symptômes d'intoxication mentionnés ci-dessus.

Afin de préciser davantage la nature de l'action cardiaque, il est encore nécessaire d'instituer des expériences qui nous permettent d'observer le cœur à partir du moment de l'application du poison. Dans ce but nous avons expérimenté sur des grenouilles dont le cœur était mis à nu, pris des tracés cardiographiques et institué enfin quelques expériences avec le cœur de grenouille relié à l'appareil de Williams.

Dans ces expériences nous nous sommes servi d'une solution incolore de rabelaisine dans l'eau, renfermant 0,004 gr. de glycoside par cc. Le poison était administré d'ordinaire en laissant tomber sur le cœur ou en mélangeant au sang une ou plusieurs gouttes, telles qu'elles se forment à l'extrémité de la fine canule d'une seringue de Pravaz. Il résulte de quelques déterminations que 25 gouttelettes de ma seringue pesaient 50 mgr. (pour d'autres seringues ou canules le poids d'une gouttelette peut évidemment être très différent); par conséquent, la quantité de rabelaisine contenue dans une gouttelette de la solution indiquée peut être évaluée à 0,008 mgr.

Grenouilles avec cœur mis à nu. A cet effet l'animal *(Rana temporaria)* est fixé sur le dos sur une plaque en liège; une ouverture est pratiquée dans la paroi thoracique au niveau du cœur. Après avoir ouvert le péricarde, nous notons de temps en temps le nombre de pulsations

pendant une demi-minute; ensuite nous laissons tomber de la canule de la seringue de PRAVAZ une ou plusieurs gouttelettes de la solution de rabelaisine sur le cœur, ou bien nous administrons la même quantité par injection hypodermique. Une seule gouttelette (= 0,008 mgr.) détermine déjà des modifications importantes sur le cœur. La fréquence augmente très peu au début, dans quelques cas seulement; d'ordinaire l'accélération n'apparaît pas, mais il survient d'emblée un ralentissement, en même temps que la contraction, pour autant qu'on peut en juger, devient un peu plus énergique. Lors de chaque systole le cœur devient plus pâle, tandis que la pause, après chaque diastole, paraît raccourcie, plus tard les contractions deviennent irrégulières en ce sens que la diastole n'évolue pas subitement, mais en quelque sorte successivement en deux temps; comme autre irrégularité il y a à signaler un mouvement péristaltique du cœur tout aussi caractéristique; il consiste en ce que de petites portions de la paroi du cœur, remplies de sang se propagent avec un mouvement vermiculaire à la surface du ventricule en systole et pâle. Bientôt (10-30 minutes après l'administration du poison) le ventricule s'arrête en systole complète, tandis que les oreillettes sont encore remplies de sang et exécutent encore quelques faibles contractions, mais elles s'arrêtent aussi bientôt. Si l'on détache l'animal 5-10 minutes après l'arrêt complet du cœur, on constate qu'il présente encore quelques mouvements respiratoires irréguliers et exécute encore des sauts énergiques sous la cloche de verre.

Tracé cardiographique. Afin de rendre encore plus sensibles les modifications qui surviennent dans le mouvement du cœur, nous avons enregistré ses contractions sur le tambour de MAREY. A cet effet nous attachions à la pointe du cœur mis à nu un petit crochet qui était relié par un fil en soie à un levier inscripteur. L'opération étant terminée, nous attendions quelque temps puis nous enregistrions le tracé normal des mouvements exécutés par le cœur non empoisonné. Nous laissions tomber ensuite sur le cœur une ou plusieurs gouttelettes de la solution de rabelaisine, ou même nous injections la même quantité sous la peau et marquions sur le cylindre le moment de l'application.

Les conclusions que nous avions tirées de nos observations sur le cœur simplement mis à nu, se sont trouvées confirmées par ces tracés. En ce qui concerne la fréquence, celle-ci ne se modifie que très peu au début; une seule fois nous avons observé une accélération manifeste quoique peu importante; d'ordinaire la modification débute directement par une diminution de la fréquence. Mais ce fut l'augmen-

tation de la contraction cardiaque qui devint plus apparente par ce mode d'expérimentation; peu de temps après l'administration, les courbes deviennent plus grandes, les pauses faisant suite à la diastole deviennent plus courtes; plus tard survient une période de ralentissement manifeste en même temps une diminution des contractions, de sorte que la hauteur du tracé devient moindre, que la courbe devient irrégulière et finalement rectiligne par suite de l'arrêt du cœur.

Expériences avec le cœur isolé. Nous avons employé l'appareil de WILLIAMS modifié par le Dr RIOSCHIRO MAKI. Le cœur petit et par là très difficile à fixer de la *Rana temporaria* fraîchement capturée, m'a paru très approprié pour ce genre de recherches; il permet généralement d'entretenir la circulation pendant des heures sans laisser transsuder du sang. Le cœur étant fixé à la canule de KRONECKER et suspendu dans un réservoir en verre complètement rempli avec une solution physiologique de chlorure de sodium, nous avons employé pour pratiquer la circulation artificielle du sang frais dilué (1 vol. de sang, préalablement battu pour éloigner tout coagulum, avec 2 vol. de chlorure de sodium à 0,6 o/o). Le dispositif de cet appareil permettait de déterminer 1° *la fréquence* en comptant les mouvements cardiaques qui sont très visibles; 2° les modifications de l'étendue de chaque contraction cardiaque, c'est-à-dire *le débit*, qui se mesure par les excursions de la solution physiologique dans le tube recourbé et calibré qui est en communication avec le réservoir; 3° *l'énergie total de la contraction cardiaque*, qui se mesure par la hauteur à laquelle s'élève le mercure dans un manomètre relié à l'appareil, le reflux du sang vers le cœur étant empêché.

Comme la température exerce une influence considérable, ainsi que STOKVIS (1), entre autres, l'a démontré, nous avons toujours pris la précaution d'exécuter ces expériences sous une température uniforme. Après avoir noté la hauteur à laquelle était suspendu le réservoir de sang et dont dépend la pression sanguine, nous commencions par déterminer les différentes données précitées pour le cœur *normal*. Ensuite nous ajoutions des petites quantités de la solution de rabelaisine au sang dilué (d'ordinaire 1-2 gouttelettes pour 25 cc., soit 0,008 — 0,016 mgr. pour 25000, soit 1 ou 2 pour 4000000) et la circulation artificielle est continuée avec du sang additionné du poison.

Les résultats de ces expériences concordent parfaitement avec ceux obtenus par les deux méthodes précédentes. Ici encore l'accélération était nulle ou très minime; d'ordinaire la fréquence resta la même pendant quelques moments après l'addition du poison et diminua ensuite

(1) B. J. STOKVIS. *Feestbundel* DONDERS' *Jubileum*, Amsterdam.

directement. Nous avons consacré une attention toute particulière à cette modification de fréquence, parce que M. Stokvis signale dans le mémoire précité qu'il a vu, contrairement à d'autres expérimentateurs, survenir toujours une augmentation de la fréquence du cœur. D'après M. Stokvis cette différence d'observation s'expliquerait par le fait que la plupart des expérimentateurs ont appliqué le poison *sur* le cœur, tandis qu'il le porta *dans* le cœur avec le courant de la circulation artificielle.

Comme M. Stokvis expérimenta avec la *digitaline*, *l'helléboréine* et la *strophantine*, tandis que nos expériences portent sur la *rabelaisine*, il ne peut être question ici de contradiction. Il se peut très bien que cette différence remarquable dans l'action d'après le mode d'application, n'existe pas pour la *rabelaisine*. Toutefois, comme ce poison doit incontestablement prendre place parmi le groupe digitaline, nous avons examiné spécialement ce point et employé les deux modes d'application dans les trois modes d'expérimentation.

Animaux à sang chaud. Avant d'exposer en détail quelques-unes des nombreuses expériences que nous avons instituées sur la grenouille et dont nous avons tiré les conclusions précédentes, nous désirions mentionner brièvement les résultats de nos expériences sur les animaux à sang chaud, à savoir sur la *souris blanche*, le *lapin* et le *cobaye*. Quoique la rabelaisine soit également un poison cardiaque d'une grande énergie chez ces animaux, la dose mortelle est relativement plus élevée que chez la grenouille.

Souris. Injection de 0,2 mgr. de rabelaisine à 12 h. 50; il ne survient pas d'intoxication sensible. A 2 h. 17, nouvelle injection de 0,4 mgr., qui déterminent quelques symptômes passagers d'intoxication tels que agitation, accélération de la respiration, etc. Après quelques heures l'animal est rétabli. Deux jours après, nous injectons 1 mgr. de rabelaisine à cette même souris; la mort survint alors après 8 min.

Lapin. Comme nous avions déjà empoisonné antérieurement des lapins avec l'extrait aqueux de l'écorce et vu survenir la mort en-déans 45 minutes, nous avons répété ces expériences avec de la rabelaisine pure. Une injection de 2,4 mgr., en deux fois, détermina quelques symptômes d'intoxication dont l'animal se remit; deux jours plus tard, nous injectons chez ce même animal 4 mgr. du poison; il mourut après 20 minutes.

Cobaye. Une injection de 3 mgr. de rabelaisine faite à 2 h. 3', détermina la mort à 2 h. 32'.

Symptômes de l'intoxication. Les symptômes observés chez ces animaux sont surtout des convulsions et de la dyspnée, qui doivent sans doute être considérées également comme un effet secondaire de l'action toxique sur le cœur.

Immédiatement après l'injection du poison, l'animal se tient d'ordinaire immobile, puis il commence à devenir inquiet, se déplace fréquemment. Les mouvements du thorax et des ailes du nez dénotent une accélération et aussi un début d'altération de la respiration. Fréquemment il survient de la défécation et de la miction. La dyspnée augmente, l'animal tremble et bientôt éclatent des convulsions énergiques au milieu desquelles l'animal meurt. Nous n'avons pas constaté chez le lapin intoxiqué que les pupilles deviennent *ovales*, comme GÄRTNER (1) veut l'avoir observé, ce qui, d'après lui, serait l'effet d'une excitation du nerf sympathique et par conséquent un phénomène constant de la mort par asphyxie. Les pupilles de mes lapins étaient circulaires et plus dilatées pendant la période d'intoxication qu'après la mort.

Phénomènes post mortem. A l'autopsie pratiquée immédiatement après la mort nous trouvons le cœur arrêté en diastole, le ventricule gauche est petit et renferme peu de sang, le ventricule droit est très distendu et rempli d'un sang noirâtre. Les oreillettes étaient remplies modéremment de sang et présentaient encore au premier moment chez le cobaye des contractions fibrillaires mais pas de véritables pulsations. Les artères étaient pâles et complètement vides de sang; les veines (veines-caves et veines intestinales) étaient distendues par du sang noir. Les poumons étaient légèrement roses, tandis que le foie possédait une coloration brun rouge foncé. Les muscles lisses de l'estomac et de l'intestin étaient encore très excitables comme cela résulte du mouvement péristaltique que présentaient ces derniers, ainsi que de la réaction déterminée sur l'estomac et l'intestin par l'excitation mécanique.

Nous terminons en donnant de nos nombreuses expériences quelques protocoles qui peuvent être considérés plus ou moins comme typiques.

I. *Rana temporaria.*

1.40 Injection de 1 cc. de l'infusé de l'écorce (10 : 25); bientôt aprés la respira- devient irrégulière, bouche ouverte.

1.45 Mouvement convulsif de la tête d'un caractère particulier; d'ordinaire immobile, mais saute lors de l'attouchement. Un seul vomissement.

2.20 Début de la paralysie des pattes antérieures; les pattes postérieures sont encore bien mobiles et se meuvent même après pincement des pattes antérieures.

(1) Loc. cit., p. 20.

2.30 Pattes postérieures également paralysées; le pincement ne détermine que des mouvements insignifiants.

2.40 Mort; un pincement énergique ne détermine plus de mouvement. Cœur mis à nu se trouve en demi-systole; exposé à l'air, il devient rapidement incolore en passant à l'état de systole complète. Une aiguille introduite dans le canal vertébral après décapitation, ne provoque pas de mouvement. Les nerfs et les muscles (n. ischiadicus et m. gastrocnemius) réagissent encore à des courants induits relativement faibles. Les muscles lisses de l'estomac et de l'intestin comprimés par une pincette, réagissent comme d'habitude par une contraction lente. Les poumons sont légèrement colorés en rose, le foie est brun foncé, les artères sont vides, les grosses veines sont fortement remplies d'un sang noirâtre.

II. *Rana temporaria* (cœur mis à nu).

10.40/45 Fréquence du cœur non empoisonné, 20 par 1/2 minute.
10.52 Injection d'un cc. de l'infusé de l'écorce (10/25).
10.54 Fréquence du cœur, 18 à la 1/2 minute.
10.55 » » 20 » »
10.56 » » 18 » » Systole plus énergique.
10.57 » » 18 » » De temps à temps, convulsions pendant lesquelles le cœur s'arrête passagèrement; diastole plus courte.
11.13 Péristaltique cardiaque.
11.14 Arrêt subit du ventricule en demi-systole, les oreillettes étant fortement distendues.
11.16 Le ventricule commence à battre de nouveau, 8 pulsations par 1/2 minute, mouvement vermiculaire très marqué.
11.19 Nouvel arrêt du cœur et maintenant en systole complète, ventricule est pâle et aplati, rétracté, tandis que les oreillettes sont fortement distendues par du sang noirâtre. Le ventricule persiste dans l'état de systole après excitation mécanique et aussi après section à la limite auriculo-ventriculaire.

III. *Rana temporaria* (cœur mis à nu).

2.20/24 Fréquence de pulsations du cœur non empoisonné, 15-16 par 1/2 minute.
2.25 Deux gouttelettes de la seringue de PRAVAZ d'une solution de *rabelaisine* (0,008 mgr.) sur le cœur.
2.28 Fréquence, 10 à la 1/2 minute.
2.29 » 12 » »
2.30 » 12 » »
2.31 » 12 » » Systole plus énergique et plus longue.
2.32 Mouvement péristaltique du cœur; le sang se déplace par soubresauts de la pointe vers la base du cœur.
2.34 Les mouvements vermiculaires du cœur sont très manifestes, très caractéristiques; 14 à la minute.
2.38 Mouvements vermiculaires toujours très manifestes; certaines parties du ventricule sont bosselées et remplies de sang et tranchent par leur coloration sur le reste du cœur qui est pâle.
2.40 Ce cœur s'arrête en systole complète.
2.43 L'arrêt cardiaque persiste, l'animal est encore très mobile.

3.15 La grenouille est détachée; elle exécute encore des sauts énergiques.

3.17 L'aiguille introduite dans le canal vertébral après décapitation provoque aussi bien dans les pattes antérieures que dans les pattes postérieures des mouvements intenses.

IV. *Rana temporaria* (cœur mis à nu).

2.23 Deux gouttelettes de la solution de rabelaisine (0.008 mgr.) *sur* le cœur.

2.37 Soit après 14 minutes, arrêt du cœur en systole.

V. *Rana temporaria* (cœur mis à nu).

3.05 Trois gouttelettes de la solution (0 012 mgr.) sur le cœur.

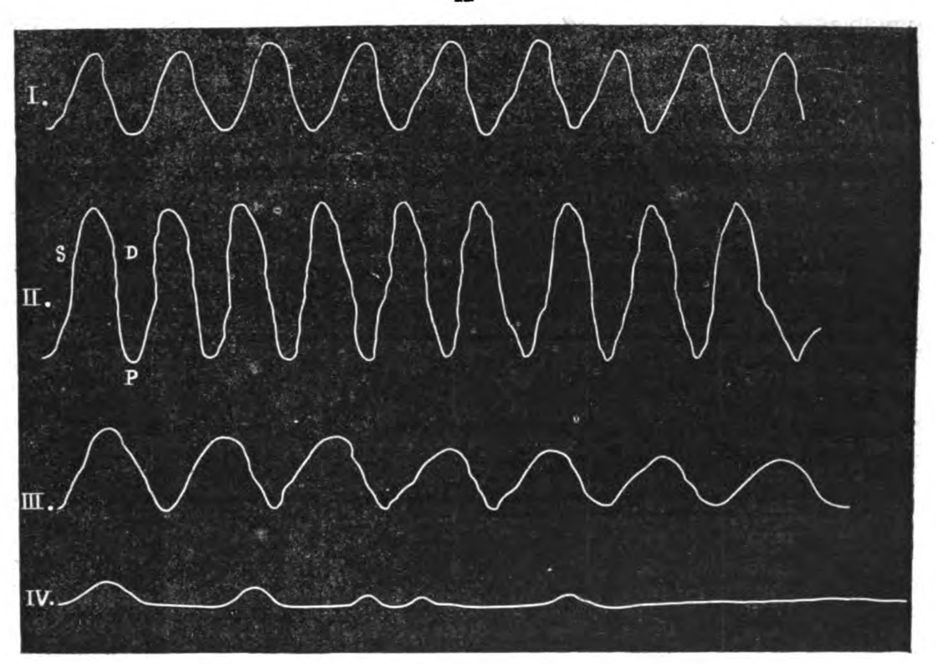
3.14 Soit après 9 minutes, arrêt du cœur en systole.

VI, VII et VIII. *Rana temporaria.* Ces trois grenouilles furent fixées sur une même planchette de liège, le cœur mis à nu, puis le poison administré à VI et VII par injection hypodermique, à VIII *sur* le cœur; la fréquence du cœur fut observée d'une manière comparative chez les trois.

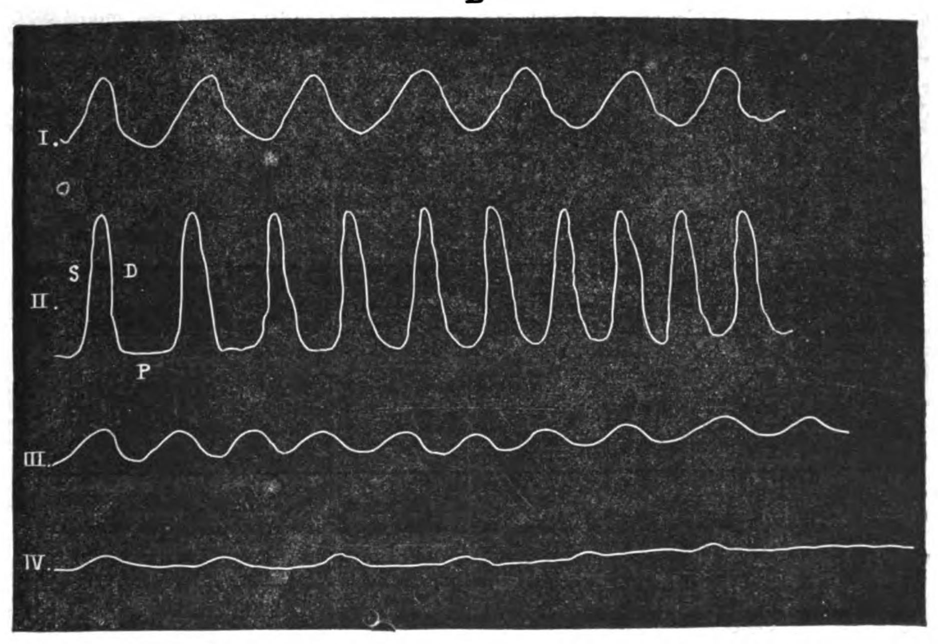
	VI.			VII.			VIII.	
2.39	Normal	22	2.39	Normal	22	3.19	Normal	18
2.40	»	22	2.40		22	3.20		18
2.41	»	22	2.41		22	3.21		20
2.42	»	22	2.42		22	3.22		18
2.43	»	22	2.43		22	3 23		18
2.45	Injection.		2.55	Injection.		3.24	Sur le cœur, 1 goutte-	
2.45	Fréquence	24	2.55.05	Fréquence	22		telette.	
2.46.05		24	2.56		21	3.25	Fréquence	18
2.47		23	2 56.05		21	3.27		20
2.47.05		24	2.57		20	3 29		18
2.48		22	2.58		20	3.32		16
2.48.05		24	2.59		18	3.35		14
2.50	Péristaltique.		3		20	3.37	Péristaltique.	
2 51	Arrêt en systole;		3.02		18	3.40	Arrêt.	
	oreillettes remplies,		3.03		17			
	exécutent de temps		3.05		14			
	à temps des con-		3.07		12			
	tractions faibles.		3.08		12			
3 10	Grenouille détachée		3.25	Arrêt.				
	saute comme un ani-							
	mal normal.							

IX. *Enregistrement des mouvements cardiaques de Rana temporaria.* L'animal fraîchement capturé est décapité d'abord; après 5 minutes environ le cœur est mis à nu et un petit crochet attaché à sa pointe; le crochet est relié par un fil à un levier inscripteur. Les courbes cardiographiques ainsi obtenues et reproduites ci-contre sont suffisamment expressives par elles-mêmes. La fréquence n'est pas modifiée sen-

A



B



I, tracé normal. II, tracé obtenu peu de temps après l'administration du poison. III et IV, tracés à deux périodes ultérieures. Chez la grenouille A, le poison est appliqué *sur* le cœur, chez la grenouille B en injection sous-cutanée, t° = 12 à 13 C.

siblement, tandis que l'étendue de chaque contraction l'est d'une manière notable.

Les expériences instituées sur le *cœur isolé* de grenouilles avec l'appareil de WILLIAMS, nous donnèrent les résultats suivants :

X. Hauteur du réservoir de sang = 200 mm., t° = 13° C.

TEMPS	FRÉQUENCE PAR DEMI-MINUTE	DÉBIT	FORCE TOTALE DU CŒUR	OBSERVATIONS
État normal 11.56	18	13		
12	18	13	20	
Sang avec poison :	25 cc. + 15 gouttelettes de la solution (environ 1 : 200000).			
Début 12.07	18			
12.08	18			
12.09	16			
12.10	16			
12.11	Modification subite marquée, contractions irrégulières et péristaltiques suivies bientôt de l'arrêt en systole. La dose du poison était manifestement trop élevée. Le courant sanguin chargé de sang est alors interrompu et remplacé à nouveau par du sang normal. Les contractions cardiaques restent encore très minimes pendant longtemps, après 1 h. 1/2 seulement les pulsations sont devenues plus régulières.			
1.40	12	9	16	
1.45	12	11		
1.49	5	13	17	
2.07	18	13	15	
2.25	7	15		
2.34	9	15		
3	10	15		
3.05	10	15	18	
La circulation avec du sang empoisonné (1 goutte : 25000 cc. = 1 : 3000000) est rétablie.				
Début 3.13				
3.15	12	15		
3.16			16	
3.17	16	11		Systole manifest. renforcée.
3.20	16	6-11		Les mouv. deviennent irrég.
3.25			9	Belle péristaltique.
3.28	10	très irrég.		
3.29	12	3		
3.34	Le cœur s'arrête de temps en temps en demi-systole.			
4.15	Arrêt en demi-systole; de temps en temps encore quelques mouvements superficiels.			
7	Arrêt définitif.			

XI. Hauteur du réservoir de sang = 200 mm. t° = 14° C.

TEMPS	FRÉQUENCE PAR DEMI-MINUTE	DÉBIT	FORCE TOTALE DU CŒUR	OBSERVATIONS
État normal 4.15	15	17	30	
4.20	15	17	30	
4.22	Sang avec poison 1 : 3000000.			
4.23	15	19	30	
4.25	15	16		
4.30	15	14		
4 31	15	14	30	
4.33	13	3-9		
4.50	10	3		Diastole, surtout plus brève.
6.30	2	8-13		

XII. Pression sanguine, 125 mm., t° = 20° C.

État normal 12.30	9	19	35	
1.20	9	23		
1.25	6			Pauses irrégulières.
1.37	Sang avec poison, 0,4 goutte pour 25 cc., soit 1 : 7,500,000.			
1.40	4-9	23		Pauses inégales.
1.45	4-9	22	35	
1.50	4-9	17		Diastole moins complète.
1.55	4-12	19		
2		20		
2.10		18		
2.15		15		
2.20		13		
2.25	4-14	7		Mouvement dicrote.
2.35		3		
2.40		1		
2.42	Mouvements cardiaques sont devenus tout à fait superficiels.			
2.43	Arrêt en demi-systole.			
2.45	Les réservoirs de sang sont élevés et la pression sanguine portée de 125 mm. à 180 mm. Le cœur se distend davantage, mais ne recommence pas à battre, pas même après qu'il a été lavé par la solution physiologique de chlorure de sodium.			

XIII. Pression sanguine = 110 mm., t° = 14° C.

État normal 7.30	8	27	N'a pas été déterminée	
7.35	6	23		
7.40	6	23		
7.45	6	22.5		
	Sang avec poison, 2 gouttes pour 25 cc., soit 1 : 1500000.			

Intoxication	7.47	8	22.5		
	7.53		17		
	7.54	12	12		
	7.55		7		Augment. de la press. sang. à 150 mm. ; pas de modificat.
	8	5	11		
	8.05	Encore 2 gouttelettes de la solution de rabelaisine.			
	8.03		5		
	8.25	Le cœur est arrêté depuis assez longtemps en demi-systole.			

Ces expériences avec l'appareil de WILLIAMS démontrent qu'il ne survient pas, ou très rarement, d'accélération sensible de la fréquence des contractions du cœur; l'augmentation du début qui est plus habituelle, n'est pas non plus importante et ne dure que peu de temps. De tout cela il résulte que la rabelaisine est un poison énergique pour le cœur de la grenouille dont les fonctions diminuent rapidement sous l'influence même d'une dose extrêmement minime.

Relatons enfin quelques expériences sur la grenouille dont le cœur a été excisé pour démontrer l'identité des phénomènes secondaires avec ceux présentés par les grenouilles?

XIV. *Rana temporaria.*		XV. *Rana temporaria.*	
3.20	Cœur excisé.	3.21	Injecté avec 0,2 cc. de la solution de rabelaisine.
3.22	Immobile, respiration régulière		
3.24	Saute continuellement.	3.24	Sauts énergiques.
3.25	Respiration irrégulière.	3.25	Respiration rapide.
3.27	Respiration arrêtée; de temps en temps l'animal saute encore.	3.27	Respiration irrégulière, saute encore.
3.38	Respiration très irrégulière, s'arrête pendant un certain temps; l'animal reste immobile.	3 38	Respiration irrégulière, l'animal généralement immobile, saute encore de temps en temps.
		3.42	Cœur mis à nu, est arrêté complètement à l'état de systole.
3.45	Saute de temps en temps.	3.45	Fait des mouvements énergiques pour s'échapper au moindre attouchement.
4.07	Est couché sur le ventre, paralysé.	4.07	Id. que XV.
5	L'introduction d'une aiguille dans le canal vertébral détermine encore des contractions énergiques.	5	L'aiguille, introduite dans la moelle, ne détermine pas de mouvements; les nerfs et les muscles sont encore légèrement excitables à une distance de 3 cm.

	XVI. *Rana temporaria.*		XVII. *Rana temporaria.*
11	Ligature sur le cœur.	11.06	Injection de 0.1 cc. de la solution.
11.55	Les deux grenouilles observées durant tout le temps se comportèrent d'une manière sensiblement égale; comme symptômes principaux il y a à citer l'irrégularité et la diminution de la respiration, et la paralysie progressive.		
1.05	Est couchée sur le ventre, pattes antérieures complètement paralysées, pattes postérieures encore excitables.	1.05	Absolument le même état que XVI.
1.40	Paralysie.	1.40	Paralysie.
1.47	La destruction de la moelle détermine encore de légers mouvem.	1.48	La destruction de la moelle détermine également de légers mouv.

Groningue, 28 *mars* 1896.







